

**Präoperative Risikoevaluation:
Cerebrale Nahinfrarotspektroskopie
bei
nicht-kardiochirurgischen Patienten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Olaf Reinhard Andreas Perlewitz

aus Bonn

2018

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Richard Ellerkmann
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Hartmut Vatter

Tag der Mündlichen Prüfung: 07.06.2018

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Hoeft

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis.....	5
2. Einleitung.....	9
2.1 Präoperative Risikostratifizierung.....	9
2.2. Cerebrale Nahinfrarotspektroskopie	13
3. Material und Methoden.....	18
3.1. Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) und cerebrale Oxymetrie	18
3.2. BonnCORE- Studie.....	24
3.2.1. Studiendesign	24
3.2.2. Einschluss der Patienten und Erfassung der präoperativen Patientendaten.....	25
3.2.3. Erfassung der cerebralen Oxygenierung mit NIRS und der arteriellen Oxygenierung mit Pulsoximetrie.....	26
3.2.4. Erfassung der postoperativen 30-Tage Mortalität und der postoperativen Morbidität.....	27
3.2.5. Statistische Methodik	27
4. Ergebnisse.....	29
4.1. Deskriptive Statistik.....	29
4.1.1. Patienten und Dropouts	29
4.1.2. Demographie	33
4.1.3. Patienten und Scores.....	33
4.1.4. Patienten und Vorerkrankungen	34
4.1.5. Patienten und Operationen	35
4.1.6. Patienten und postoperative Mortalität und Morbidität	35
4.2. Cerebrale NIRS-Werte und SpO2-Werte	36
4.2.1. Verteilungsfunktionen der cerebralen NIRS-Werte	36

4.2.2. Cerebrale NIRS-Werte und SpO ₂ -Werte: Mittelwert und Streuung in sitzender Position und in liegender Position	39
4.2.3. Vergleich der cerebralen NIRS-Werte und SpO ₂ -Werte in sitzender Position und liegender Position	40
4.2.4. Cerebrale NIRS-Werte und präoperative Risiko-Scores	42
4.2.5. Cerebrale NIRS-Werte und Vorerkrankungen.....	46
4.2.6. Cerebrale NIRS-Werte und postoperative Mortalität und Morbidität	57
4.2.7. Cerebrale NIRS-Werte und Hämoglobin-Wert	68
5. Diskussion	71
6. Zusammenfassung	95
7. Literaturverzeichnis	96
8. Abbildungsverzeichnis	112
9. Tabellenverzeichnis	115
10. Danksagung	116

1. Abkürzungsverzeichnis

ACB-OP	aortocoronare Bypass-OP
aHt	arterielle Hypertonie
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	area under the curve
BCP	Beach Chair Position, halbsitzende Position
BT-Shunt	Blalog-Taussig-Shunt
BonnCORE	Bonn Cerebral Oxygenation Risk Evaluation
c	Konzentration
CBF	cerebraler Blutfluss
CBV	cerebrales Blutvolumen
CC	Carotis Clamping (intraoperatives Abklemmen der Carotisarterie)
CDE	cerebral desaturation event (cerebrales O ₂ -Entsättigungsereignis)
CEA	Carotisendarterectomie
c(Hb)	absolute Konzentration von desoxygeniertem Hämoglobin
c(HbO ₂)	absolute Konzentration von oxygeniertem Hämoglobin
CI	cardiac index
CI ₉₅	95% - Konfidenzintervall
CO	cardiac output
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomogramm
CVR	cerebraler Gefäßwiderstand
d	totale optische Weglänge der Nahinfrarot-Photonen im Gewebe
D	Abstand zwischen Emittor-Optode und Detektor-Optode
DAP	diastolischer arterieller Blutdruck
DCM	dilatative Cardiomyopathie
DPF	differential pathway factor (differentieller Weglängen Faktor)

ε	Extinktionskoeffizient
E	Extinktion
EEG	Elektroencephalogramm (Hirnstromkurve)
ESC	European Society of Cardiology
ESA	European Society of Anesthesiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FAC	fractional area change (Flächenänderung des Ventrikels)
FB	funktionelle Belastbarkeit
FEV1	forciertes Expirationsvolumen in der 1. Sekunde
FVC	funktionelle Vitalkapazität
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hb	desoxygeniertes Hämoglobin
HbO ₂	oxygeniertes Hämoglobin
Hb-Wert	Hämoglobinwert im Serum in g/dl
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HI	Herzinsuffizienz
HRST	Herzrhythmusstörung
HZV	Herzzeitvolumen
I ₀	einfallende Lichtintensität
I ₁	gemessene Lichtintensität
ICHT	intracranial hypertension (erhöhter Hirndruck)
IDDM	insulinpflichtiger Diabetes mellitus
i.S.	im Serum
kcal	kiloCalorie
kgKG	kilogramm Körpergewicht
KHK	koronare Herzerkrankung

kJ	kiloJoule
kPa	kiloPascal
λ	Wellenlänge
LCOS	low cardiac output syndrome
LE	Lungenembolie
LI	Leberinsuffizienz
LLA	lower limit of autoregulation (untere Autoregulationsgrenze)
log	dekadischer Logarithmus
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
$\mu(a)$	Absorptionskoeffizient
$\mu(s)$	Streuungskoeffizient
MAC	minimale alveoläre Konzentration
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MET	metabolic equivalent of task (metabolisches Äquivalent)
min	Minute
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
NI	Niereninsuffizienz
NIR-	Nahinfrarot-
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NIRS-MW	Mittelwert der cerebralen NIRS-Werte
NIRS-Werte	mit NIRS erfasste Werte der cerebralen Oxygenierung
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
NYHA	New York Heart Association
OD	optische Dichte
OP	operativer Eingriff

pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
POCD	postoperatives kognitives Defizit
PPC	postoperative pulmonale Komplikationen
pro-BNP	Vorläuferform des Natriuretischen Peptids
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
rCRI	revised Cardiac Risk Index nach Lee
RR	relatives Risiko
RV-PA-Shunt	rechtsventrikulärer - pulmonalarterieller Shunt
SaO ₂	arterielle O ₂ -Sättigung
SAP	systolischer arterieller Blutdruck
ScO ₂	cerebrale O ₂ -Sättigung: im Display eines Oximeters angezeigter Wert in % für die cerebrale Gewebeoxygenierung
ScO ₂ cap	kapilläre cerebrale O ₂ -Sättigung
ScO ₂ kal	Kalibrierungs-Sättigung der cerebralen O ₂ -Sättigung
ScvO ₂	zentralvenöse O ₂ -Sättigung
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SjvO ₂	jugularvenöse O ₂ -Sättigung
SpO ₂	pulsoximetrisch bestimmte (arterielle) O ₂ -Sättigung
SvO ₂	gemischtvenöse O ₂ -Sättigung
SSEP	somatosensorisch evozierte Potentiale
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt
TCD	transcranielle Dopplersonographie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TVT	tiefe Venenthrombose
VO ₂ max	maximale O ₂ -Aufnahme

2. Einleitung

2.1 Präoperative Risikostratifizierung

Die kardiale Risikostratifizierung bei ausgedehnten nicht-kardiochirurgischen Operationen ist von erheblicher Bedeutung, da sich allein in Europa pro Jahr schätzungsweise 7 Millionen Patienten mit kardialem Risiko einem solchen operativen Eingriff (OP) unterziehen (Poldermans et al., 2010). Ausgehend von zahlreichen Studien bezüglich des perioperativen kardialen Outcomes kann auf eine perioperative kardiale Mortalität von 0,5 - 1,5 % und auf eine Inzidenz von schweren kardialen Komplikationen von 2,0 - 3,5 % geschlossen werden (Lee et al., 1999; Boersma et al., 2005; Devereaux et al., 2008; Poldermans et al., 2010). Somit ereignen sich europaweit ca. 150.000 bis 250.000 schwere kardiale Zwischenfälle pro Jahr im perioperativen Setting. Das perioperative kardiale Risiko eines Patienten wird durch seine Komorbiditäten, durch seine resultierende physische funktionelle Belastbarkeit und das zeitliche und chirurgische Ausmaß des operativen Eingriffs bestimmt (Lee et al., 1999; Glance et al., 2012).

Verschiedene Klassifikationen oder Risikoscores versuchen, das perioperative Risiko insgesamt klinisch zu erfassen: die Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA-Klassifikation) im Hinblick auf die Schwere der Vorerkrankungen, die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA-Klassifikation) bezüglich der Schwere einer Herzinsuffizienz, die Stufeneinteilung der funktionellen Belastbarkeit (FB) im Alltag in Form von metabolischen Äquivalenten (metabolic equivalents of tasks, MET), der Canet-Index bezüglich postoperativer pulmonaler Komplikationen und der revised Cardiac Risk Index nach Lee (rCRI) im Hinblick auf postoperative kardiale Komplikationen.

Die ASA-Klassifikation wurde 1941 von Saklad eingeführt und von der American Society of Anesthesiologists 1963 revidiert (Saklad, 1941; American Society of Anesthesiologists, 1963). Sie beruht auf der Einschätzung des Schweregrads einer systemischen Vorerkrankung und der sich dadurch ergebenden begrenzten Belastbarkeit. Zahlreiche retrospektive Studien zeigten eine Korrelation zwischen ASA-Status und der perioperativen Mortalitätsrate (Farrow et al., 1982; Pedersen et al., 1986; Marx et al., 1973; Vacanti et al., 1970; Menke et al., 1992; Feigal et al., 1979). So konnten Wolters et al. in einer prospektiven Studie an 6301 chirurgischen Patienten zeigen, daß eine signifikante Korrelation zwischen ASA-Klassen und der postoperativen Mortalität insofern besteht, daß

die ASA-Klassen I, II, III, IV bzw. V mit Mortalitätsraten von 0,1 %, 0,7 %, 3,5 %, 18,3 % bzw. 93,3 % einhergehen (Wolters et al., 1996).

Die Klassifikation der Herzinsuffizienz durch die New York Heart Association gilt als einfache, praktikable Methode zur orientierenden Einschätzung der Herzinsuffizienz (The Criteria Committee of the New York Heart Association, 1994; Chacko, 1995). Hierbei beruht diese auf der subjektiven Einschätzung des untersuchenden Arztes im Hinblick auf Dyspnoe in Ruhe oder bei verschiedenen Belastungsstufen (The Criteria Committee of the New York Heart Association, 1994). Sie dient als Eingangskriterium für klinische Studien und als Outcome-Parameter.

Die funktionelle Belastbarkeit (FB) kann durch verschiedene Levels von metabolischen Äquivalenten (metabolic equivalents of task, MET) beschrieben werden, und Vielfache von MET können dazu genutzt werden, um die aerobe Belastung unterschiedlich belastender Aktivitäten zu beschreiben. Ein MET entspricht dem Umsatz von 3,5 ml Sauerstoff (O_2) pro kilogramm Körpergewicht pro Minute ($kgKG/min$) bei Männern und 3,15 ml O_2 pro $kgKG/min$ bei Frauen (Fleg et al., 2000). Eine andere Definition bezeichnet als 1 MET einen Energieverbrauch von 4,2 kJ je $kgKG$ pro Stunde; beides entspricht in etwa dem Ruheumsatz des Körpers. Zwei Etagen Treppensteigen entspricht 4 MET, anstrengende sportliche Aktivitäten, wie z.B. Schwimmen, > 10 MET. Die Erfassung der FB erfolgt im Allgemeinen nicht direkt durch Erfassung der O_2 -Aufnahme mit Kalometrie, sondern indirekt durch gezielte Befragung über alltagsnahe physische Belastungssituationen (Treppensteigen, Hausarbeit, Gartenarbeit) in Form von einer Aktivitätsskala. Eine eingeschränkte FB, d.h. eine $FB < 4$ MET, bezeichnet das Unvermögen, zwei Etagen Treppen zu steigen und entspricht einer maximalen O_2 -Aufnahme (VO_{2max}) von < 14 ml $O_2/kg/min$ (Hlatky et al., 1989), was mit einer erhöhten perioperativen kardialen Mortalität und Langzeit-Mortalität einhergehen soll (Eagle et al., 2002). Die Erfassung der FB in MET ist für die präoperative Risikoeinschätzung wichtig, da eine schlechte funktionelle Belastbarkeit bei ausgedehnten nicht-kardiochirurgischen Operationen ein unabhängiger Prädiktor für allgemeine perioperative Komplikationen ist (Reilly et al., 1999; Girish et al., 2001), jedoch nur ein schwacher Prädiktor von kardialen Komplikationen (Wiklund et al., 2001). Bei thoraxchirurgischen OPs ist eine schlechte FB mit einem Mortalitätsanstieg assoziiert (relatives Risiko (RR) 18,7; 95 % - Konfiden-

zintervall (CI95): 5,9 – 59), jedoch nicht bei ausgedehnten nicht-thoraxchirurgischen OPs (RR 0,47; CI95: 0,09 -2,5) (Biccard et al., 2005).

Der Canet-Score, auch Risiko-Index nach Canet genannt, ist ein Risiko-Index für postoperative pulmonale Komplikationen (PPC). Er basiert auf sieben leicht zu erhebenden perioperativen Variablen (Alter, präoperative pulsoximetrisch gemessene O₂-Sättigung (SpO₂), respiratorischer Infekt in den letzten 30 Tagen vor dem operativen Eingriff, präoperativer Hämoglobinwert (Hb), Art der OP, Länge der OP, Elektiv- oder Notfall-OP), welche als unabhängige Prädiktoren für PPC in einer chirurgischen Population von 2464 Patienten identifiziert wurden. Sie fließen gewichtet in einen einheitslosen Punktescore ein, der eine Niedrig-Risiko-Gruppe (< 26 Punkte), eine Gruppe mit mittlerem Risiko (26-44 Punkte) und eine Hoch-Risiko-Gruppe für PPCs (≥ 45 Punkte) unterscheidet (Canet et al., 2010).

Zur Abschätzung des perioperativen kardialen Risikos bei nicht-kardiochirurgischen Operationen sind in den letzten 40 Jahren unterschiedliche Risiko-Indices entwickelt worden (Goldman et al., 1977; Detsky et al., 1986), von denen der aktuellste Index der revised Cardiac Index nach Lee (rCRI) ist. Lee et al. evaluierten ihn an einer nicht-kardiochirurgischen Kohorte von 2893 Patienten und ermittelten sechs unabhängige Risikofaktoren für schwere kardiale Komplikationen, die als gleich gewichtete Komponenten jeweils einen Punkt zum Index beitragen. Im Einzelnen sind diese Risikofaktoren: 1. Anamnese einer Koronaren Herzerkrankung (KHK) mit / ohne aktuelle Symptomatik; 2. Anamnese einer Herzinsuffizienz (HI) mit / ohne aktuelle Symptomatik; 3. stattgehabte transitorische ischämische Attacke (TIA) oder cerebraler Insult; 4. insulinpflichtiger Diabetes mellitus (IDDM); 5. Niereninsuffizienz (NI), d.h. Kreatinin im Serum > 2mg/dl; 6. Hochrisiko-OP, d.h. OP intracerebral, intrathorakal, intraperitoneal oder vaskulär suprainguinal (Lee et al., 1999). Die Inzidenz einer schweren kardialen Komplikation betrug in dieser nicht-kardiochirurgischen Kohorte 0,4 %, 0,9 %, 7 % bzw. 11 % bei einem rCRI-Index von 0, eins, zwei bzw. mindestens drei Punkten, was den rCRI-Klassen I, II, III bzw. IV entspricht (ebd.). Der rCRI unterscheidet gut zwischen Patienten mit einem niedrigen und einem hohen Risiko für perioperative kardiale Ereignisse nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen (Sensitivität 0,65; Spezifität 0,76), aber seine Vorhersagekraft nach Gefässeingriffen ist eingeschränkt (Sensitivität 0,7; Spezifität 0,55). Ebenso ist seine Vorhersagekraft für die postoperative Gesamtmortalität eingeschränkt

(Ford et al., 2010). Darüberhinaus lässt der rCRI in seinem Inventar Prädiktoren für pulmonale Komplikationen, wie z.B. eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), oder für chirurgische Wundinfektionen, wie z.B. eine Hypalbuminämie, außer Acht (Smetana et al., 2006; Fleischmann et al., 2003).

Die Klassifikationen ASA III und ASA IV beinhalten ein Patientenkollektiv mit schwerer und sehr schwerer Allgemeinerkrankung, das eine hohe perioperative Mortalität und Morbidität aufweist. Die weitere Differenzierung dieser Patienten ist jedoch schwierig, da gängige Klassifikationen und Scores der körperlichen Belastbarkeit (NYHA, FB) genau dann nicht anwendbar sind, wenn körperliche Einschränkungen beim Treppensteigen aufgrund nicht-kardiopulmonaler Erkrankungen vorliegen. In diesen Fällen ist die Frage nach Belastungsdyspnoe nicht zu beantworten und eine Klassifikation in NYHA-Stadien oder Erfassung der FB mit MET nicht möglich. Letztendlich ist die Evaluierung der Herzinsuffizienz im Einzelfall schwierig, und es ergibt sich daraus die Notwendigkeit, objektive, belastbare und von der Mobilität der Patienten unabhängige Messparameter zu finden, die das perioperative kardiale Risiko differenziert beschreiben und ausreichend quantifizieren.

Gängige Risiko-Scores, wie die FB oder der rCRI, sind zur Abschätzung der postoperativen Gesamtmortalität ungeeignet. Die kardial bedingte Morbidität und Mortalität bei nicht-kardiochirurgischen Patienten wird zwar durch den rCRI gut erfasst, jedoch tragen kardiale Ursachen nur zu 32 % zur perioperativen Gesamtmortalität bei (Devereaux et al., 2008). Die FB kann nur bei thoraxchirurgischen Eingriffen eine Aussage zur Gesamtmortalität machen. Aufgrund der Einschränkungen und Schwächen bestehender Risiko-Scores, insbesondere der FB und des rCRI, wurde die cerebrale Nahinfra-rotspektroskopie als mögliche, nicht-invasive und am Patienten leicht einsetzbare Untersuchung zur präoperativen Risikostratifizierung in Betracht gezogen.

2.2. Cerebrale Nahinfrarotspektroskopie

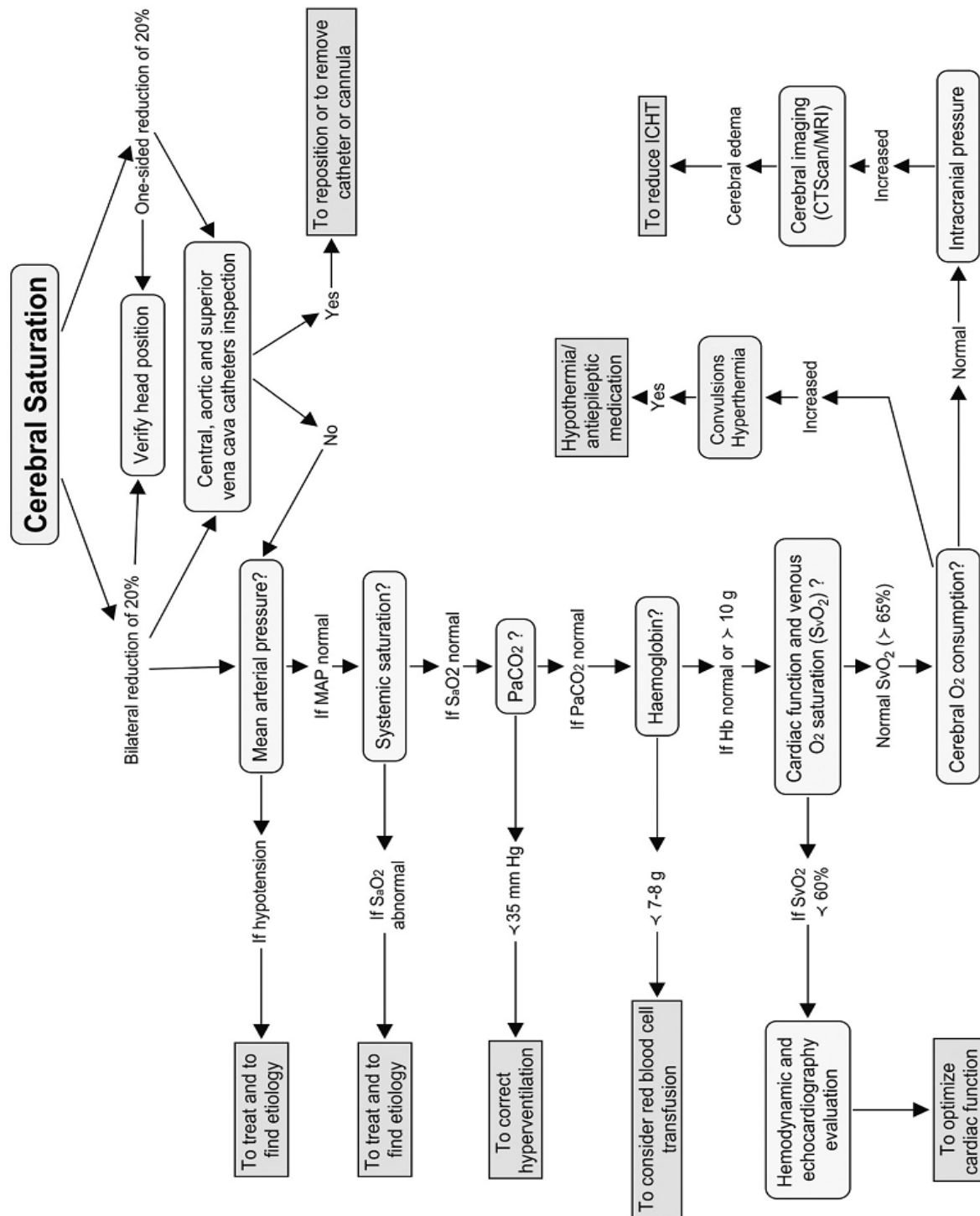
Intraoperative cerebrale NIRS-Werte

Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist eine nicht-invasive, schnellverfügbare Methode, um kontinuierlich die regionale Gewebeoxygenierung zu erfassen (Jobsis et al., 1977; Wyatt et al., 1986). Zahlreiche Studien belegen die Anwendung und Evaluation von NIRS zur intraoperativen Erfassung der Gewebeoxygenierung bei Erwachsenen für das cerebrale Stromgebiet (Pollard et al., 1996a; Orihashi et al., 2004; Casati et al., 2005; Murkin et al., 2007) sowie bei Neugeborenen für das cerebrale Stromgebiet (Wyatt et al., 1986; Hayashida et al., 2004; Nollert et al., 2000; Yoshitani et al., 2005; Watzman et al., 2000; Hoffman et al., 2004) und das Splanchnikusgebiet (Weiss et al., 2002; Fortune et al., 2001; Petros et al., 1999).

Weitere Studien legen vor allem bei kardiochirurgischen Patienten einen Zusammenhang zwischen der mit NIRS erfassten cerebralen Gewebeoxygenierung – hier cerebrale NIRS-Werte genannt – und dem neurologischen Outcome der Patienten bzw. Parametern des globalen O₂-Angebots dar. So zeigen kardiochirurgische Patienten mit niedrigen intraoperativen cerebralen NIRS-Werten postoperativ eine signifikant höhere Rate an schweren neurologischen Defiziten (Yao et al., 2004; Goldman et al., 2004).

Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) ist ein Indikator für die Balance zwischen globalem O₂-Angebot und globalem O₂-Bedarf (Miller MJ, 1982; Baele et al., 1982). Bei kardiochirurgischen Neonaten korrelieren cerebrale NIRS-Werte gut mit der SvO₂ (Tortoriello et al., 2005) und auch der zentralvenösen O₂-Sättigung (ScvO₂), wenn auch mit grossen Unterschieden der cerebralen NIRS-Werte zwischen den einzelnen Patienten (Nagdyman et al., 2004; Weiss et al., 2005; Bhutta et al., 2007). Cerebrale NIRS-Werte <56 % sind bei Neonaten in den ersten 48 Stunden nach Norwood I-Prozedur (kardiochirurgischer Palliativeingriff bei funktionellem Ein-Kammer-Herz) mit einer Sensitivität von 75 % und einer Spezifität von 79 % mit einem schlechtem Outcome assoziiert (Phelps et al., 2009). Intraoperative Abfälle der cerebralen NIRS-Werte weisen bei pädiatrischen kardiochirurgischen Patienten frühzeitig auf ein Low-Cardiac-Output-Syndrom (LCOS) hin (Zulueta et al., 2013). Bei Neonaten kann somit eine sich verschlechternde regionale cerebrale Gewebeoxygenierung früh auf eine Störung des globalen O₂-Angebots hinweisen, und dies mit prognostischer Relevanz.

Auch bei Erwachsenen korrelieren cerebrale NIRS-Werte mit der SvO₂, sowohl bei anästhesierten, kontrolliert beatmeten Patienten (Paarman et al., 2012a) als auch bei wachen, spontanatmenden Patienten (Schön et al., 2011b). Bei wachen Erwachsenen vor kardiochirurgischen Eingriffen geben cerebrale NIRS-Werte eine Aussage über die Schwere der kardiopulmonalen Dysfunktion, denn sie zeigen eine gute Korrelation mit der echokardiographisch gemessenen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und der Vorläuferform des Natriuretischen Peptids (proBNP), einem quantitativen Biomarker der Herzinsuffizienz (Heringlake et al., 2011). Zudem gibt es einen engeren Zusammenhang zwischen cerebralen NIRS-Werten und katecholamininduzierten Änderungen des Herzzeitvolumens (Meng et al., 2011). Somit ergeben sich aus diesen Studien Hinweise, dass cerebrale NIRS-Werte in enger Beziehung zu Parametern der kardialen Funktion stehen, und dass eine Verschlechterung der cerebralen Oxygenierung ein Hinweis auf die eingeschränkte kardiale Reserve sein kann. Fallen intraoperativ cerebrale NIRS-Werte unter einen Grenzwert, der mehr als 20 % unter dem Ausgangswert liegt, und werden in dieser Situation Interventionen zur Verbesserung des globalen O₂-Angebots durchgeführt (s. Abbildung 1), dann führen diese zu einer Verbesserung sowohl des neurologischen Outcomes (Goldman et al., 2004; Edmonds et al., 2005) als auch der postoperativen Morbidität bei kardiochirurgischen Patienten (Murkin et al., 2007; Murkin und Arango, 2009; Denault et al., 2007).



MAP = mittlerer arterieller Blutdruck; SaO₂ = arterielle O₂-Sättigung; PaCO₂ = arterieller CO₂-Partialdruck; Hb = Hämoglobin im Serum; SvO₂ = gemischtvenöse O₂-Sättigung; MRI = Magnetresonanztomographie; CT = Computertomographie; ICHT = erhöhter Hirndruck

Abb. 1: Algorithmus zur Verbesserung des globalen O₂-Angebots (aus Denault et al., 2007: A Proposed Algorithm for the Intraoperative Use of Cerebral Near-Infrared Spectroscopy)

Präoperative cerebrale NIRS-Werte und BonnCORE-Studie

Eine präoperative prognostische Relevanz von cerebralen NIRS-Werten wurden von Heringlake et al. in einem kardiochirurgischen Kollektiv untersucht. In einer prospektiven Untersuchung mit 1178 Patienten fanden die Autoren eine signifikante Korrelation der präoperativen cerebralen NIRS-Werte mit der 30-Tage Mortalität und der postoperativen Morbidität (Heringlake et al., 2011). Weiterhin zeigte sich eine gute Korrelation zwischen etablierten Indikatoren der kardialen Dysfunktion, wie z.B. pro BNP, LVEF und NYHA-Klasse und den präoperativen cerebralen NIRS-Werten (Heringlake et al., 2011). Die mit NIRS erfasste cerebrale O₂-Sättigung ist somit ein wichtiges Tool im intraoperativen Monitoring, um mit dem Gehirn als Indexorgan die globale Perfusion einzuschätzen (Murkin and Arango, 2009). Abgesehen von der kardialen Funktion können weitere Faktoren die cerebralen NIRS-Werte beeinflussen. Bei anästhesierten Patienten ist die mit NIRS erfasste cerebrale Oxygenierung in sitzender Position niedriger als in liegender Position. Diesbezüglich existieren nur wenige Daten bei wachen, präoperativen Patienten (Closhen et al., 2013). Bei Patienten in Allgemeinanästhesie kommt es beim Wechsel von der liegenden in die sitzende Körperposition zu einem signifikanten Abfall der cerebralen O₂-Sättigung ohne grössere neurologische Beeinträchtigungen (Moerman et al., 2012; Jeong et al., 2012). Im Gegensatz dazu zeigen Patienten bei Lagewechsel in Regionalanästhesie keinen Abfall der cerebralen O₂-Sättigung und einen signifikant besseren Status in neurokognitiven Tests als Patienten in Allgemeinanästhesie (Aguirre et al., 2014).

In der hier vorgestellten BonnCORE-Studie (Bonn Cerebral Oxygenation Risk Evaluation) wollten wir prüfen, ob die präoperative cerebrale Nahinfrarotspektroskopie auch bei nicht-kardiochirurgischen Patienten outcomerelevante Informationen erbringt und somit in der präoperativen Risikoevaluation eingesetzt werden kann. In Anlehnung an die Studie von Heringlake et al. mit kardiochirurgischen Patienten (Heringlake et al., 2011) führten wir mit der BonnCORE-Studie von Dezember 2013 bis Juni 2015 eine prospektive, monozentrische, kontrollierte, klinische Studie an nicht-kardiochirurgischen Patienten der ASA-Klassen III und IV durch. Wir erfassten mit einem INVOS 5100-Oximeter präoperative cerebrale NIRS-Werte bei 130 Patienten sowohl unter Raumluftbedingungen als auch unter O₂-Zufuhr. Diese Patienten unterzogen sich grösseren operativen

Eingriffen mit moderatem oder hohem operativem Risiko in den Bereichen Thoraxchirurgie, Abdominalchirurgie, Gefässchirurgie und Orthopädie. Endpunkte waren die 30-Tage Mortalität und Parameter der postoperativen Morbidität (intensivmedizinische Aufnahme und Verweildauer, Beatmungsdauer, akuter Myokardinfarkt, respiratorische Insuffizienz, akutes Nierenversagen, Sepsis). Darüberhinaus sollten mögliche Zusammenhänge zwischen präoperativen cerebralen NIRS-Werten und den präoperativen Risiko-Scores (NYHA-Klassifikation, Funktionelle Belastbarkeit in MET, Canet-Index, revised Cardiac Risk Index) sowie dem Vorerkrankungsprofil der Patienten statistisch untersucht werden. Der Einfluss der Körperposition auf cerebrale NIRS-Werte wurde an einer Untergruppe von 54 Patienten evaluiert.

In der BonnCORE-Studie sind im Detail folgende Fragestellungen untersucht worden:

- Korrelieren präoperative cerebrale NIRS-Werte bei Patienten mit grösseren nicht-kardiochirurgischen Eingriffen mit der 30-Tage Mortalität oder der postoperativen Morbidität ?
- Verfügt die mit NIRS erfasste präoperative cerebrale Oxygenierung – als einfach zu erhebender apparativer Parameter - über eine ausreichende Aussagekraft, um sie bei der präoperativen Risikoeinschätzung von nicht-kardiochirurgischen Patienten einzusetzen ?
- Besteht eine Korrelation zwischen den cerebralen NIRS-Werten und dem Vorerkrankungsprofil des Patienten ?
- Besteht eine Korrelation zwischen den cerebralen NIRS-Werten und den Risiko-Scores der Patienten, die in Bezug zur perioperativen Mortalität und Morbidität stehen ?
- Inwiefern besteht eine Korrelation zwischen den patientenseitigen Hämoglobinwerten und den cerebralen NIRS-Werten?
- Inwiefern ist die Körperposition (sitzend versus liegend) bei wachen Patienten ein relevanter Einflussfaktor für die mit NIRS erfasste cerebrale O₂-Sättigung ?
- Wie ist die statistische Verteilungsfunktion der cerebralen NIRS-Werte bei einer nicht-kardiochirurgischen Population?

3. Material und Methoden

3.1. Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) und cerebrale Oxymetrie

1851 beschrieb der in Bonn tätige Mathematiker, Physiker und Chemiker August Beer das Lambert-Beersches Gesetz über die Transmission von Licht durch feste oder flüssige absorbierende Stoffe (Beer, 1852):

$$I(1) = I(0) \cdot e^{-d \cdot c \cdot \epsilon(\lambda)} \quad \text{Formel 1}$$

Dies beschreibt die Abschwächung des Lichts von der einfallenden Intensität I_0 auf die Transmissionsintensität I_1 nach Durchqueren einer festen oder flüssigen absorbierenden Substanz der Schichtdicke d . Das durchquerende Licht besitzt die Wellenlänge λ . Die absorbierende Substanz beinhaltet lichtabsorbierende Moleküle, sogenannte Chromophoren, mit der Konzentration c und besitzt den Extinktionskoeffizienten $\epsilon_1(\lambda)$, welcher spezifisch für die absorbierende Substanz und eine Funktion der Wellenlänge ist. Üblicherweise wird dieses Gesetz als Extinktion E (optische Dichte, optical density, OD) einer Substanz mit dem spezifischen Extinktionskoeffizienten $\epsilon(\lambda)$ und der Schichtdicke d für Licht der Wellenlänge λ mit dekadischem Logarithmus (log) dargestellt:

$$E(\lambda) = -\log(I_1 / I_0) = \log(I_0 / I_1) = d \cdot c \cdot \epsilon(\lambda) \quad \text{Formel 2}$$

Hierbei ist I_1 die abgeschwächte transmittierte Intensität, I_0 die einfallende Intensität und $\epsilon = \log e(\epsilon_1) = 0,434 \cdot \epsilon_1$ (Transformation vom natürlichen Logarithmus in den üblicherweise verwendeten dekadischen Logarithmus).

Unter der idealisierten Voraussetzung, dass das einfallende Licht nur durch Absorption abgeschwächt wird, kann auf diese Weise in einer Flüssigkeit, z.B. Blut, die Konzentration der lichtabsorbierenden Moleküle, Chromophoren genannt (z.B. Hämoglobin), durch Messung der einfallenden Lichtintensität I_0 und der transmittierten Lichtintensität I_1 ermittelt werden. Die Messung der Lichtintensitäten erfolgt dabei mit Spektrometern, das Messprinzip wird als Transmissionsspektroskopie bezeichnet.

Drabkin und Austin wandten 1945 dieses Prinzip erstmalig an, um die O₂-Sättigung von Hämoglobin in einer blutgefüllten Kuvette zu messen, indem sie die Konzentration von

oxygenierten ($c(\text{HbO}_2)$) und desoxygenierten Hb-Molekülen ($c(\text{Hb})$) spektrometrisch ermittelten (Drabkin und Austin, 1945). Mit dem Wissen, dass die Absorptionsmaxima von Chromophoren, wie Hb, HbO_2 und Cytochrom aa3, im nahinfraroten Bereich zwischen 700 und 1000 nm liegen, hat Jöbsis 1977 den Grundstein für die Erfassung der cerebralen Oxygenierung mit Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) gelegt. Jöbsis zeigte, dass für gut oxygeniertes Gewebe ein Absorptionsmaximum von 830 nm existiert und dass dieses Maximum im komplett desoxygeniertem Zustand fast vollständig fehlt und somit für infrarotes Licht gut erfassbar ist (Jöbsis et al., 1977). Das einzige, weitere Molekül außer Hämoglobin, welches O_2 im Gewebe speichert, ist das in den Mitochondrien lokalisierte und am Elektronentransport beteiligte Enzym Cytochrom aa3. Dessen Absorptionsmaximum konnte erst einige Jahre später identifiziert werden und liegt im gleichen Wellenlängenbereich wie Hämoglobin. Da die Absorptionsstärke von Cytochrom aa3 jedoch in einer deutlich geringeren Grössenordnung als diejenige von Hämoglobin liegt, gelang dies erst in isolierten Mitochondrien und in mit Fluorcarbon perfundierten Versuchstieren - also bei Abwesenheit von Hämoglobin - (Jöbsis-VanderFliet FF, 1988). Jedoch verhält es sich in biologischem Gewebe in der Realität anders als oben für den idealisierten Zustand beschrieben. Das einfallende Licht wird nicht nur durch Absorption, sondern vor allem durch Reflektion und Streuung an Oberflächen mit unterschiedlichen Brechungsindices abgeschwächt. Aufgrunddessen kommt es zu einer überaus starken Abschwächung der Lichtintensität um eine 10er-Potenz pro cm Schichtdicke von absorbierendem Gewebe (Svaasand, 1981), so dass die im weiteren beschriebenen Technik nicht auf dem Prinzip der Transmissionspektroskopie, sondern auf der Detektion von reflektierten und gestreuten Photonen beruht, die auf ihrem Emittor-Detektor-Weg durch Haut, Schädelknochen und Hirngewebe nicht nur den direkten, kürzesten Weg, sondern auch sehr unterschiedliche, weitaus längere Wegstrecken zurücklegen. Damit kommt die ursprüngliche Lambert-Beer-Gleichung (Formel 2) nicht zur Anwendung, die eine Konstanz von Streuung und Schichtdicke d zur Berechnung von $c(\text{HbO}_2)$ und $c(\text{Hb})$ erforderlich macht, sondern eine modifizierte Lambert-Beer-Gleichung. In ihr findet sich anstelle der Schichtdicke d eine als konstant angenommene, idealisierte Weglänge der Photonen, die totale optische Weglänge d (total optical pathlength), welche eine halbboogenförmig gekrümmte, durchschnittliche Weglänge vom Emittor zum Detektor darstellt. Sie ist eine technisch schwierig zu ermittelnde Grösse und weist neben anderen Ein-

flussfaktoren (optische Eigenschaften des Gewebes, Chromophorenkonzentration, Wellenlänge des einfallenden Lichts) eine lineare Beziehung zum Emittor-Detektor-Abstand D der NIRS-Optoden auf (Delpy et al., 1989).

$$d = \text{DPF} \cdot D$$

Formel 3

Der konstante Faktor DPF wird als differentieller Weglängen-Faktor (differential path-length factor) bezeichnet und berücksichtigt die optischen Eigenschaften des Gewebes und die Wellenlänge des einfallenden Lichts. Die totale optische Weglänge d ist also umso grösser, je grösser der Abstand zwischen Emittor-Optode und Receiver-Optode ist. Die Eindringtiefe der NIR-Photonen beträgt ungefähr das 0,3 bis 0,5-fache des Emittor-Receiver-Optodenabstands (Harris et al., 1994), so dass dieser Abstand die durchschnittliche Eindringtiefe der Nahinfrarotstrahlung in das Gewebe direkt mitbestimmt. Somit ergibt sich anstatt der ursprünglichen Lambert-Beer-Gleichung (Formel 2) die modifizierte Lambert-Beer-Gleichung (Formel 4) für die Änderung der Extinktion ΔE von Photonen mit der Wellenlänge λ , welche eine durchschnittliche optische Weglänge d infolge Streuung und Reflexion in einem Gewebe mit der Lichtabsorption μ_a zurücklegen.

$$\Delta E(\lambda) = d \cdot \Delta \mu_a(\lambda)$$

oder

$$\Delta E(\lambda) = \text{DPF} \cdot D \cdot [\Delta c(\text{HbO}_2) \cdot \epsilon(\text{HbO}_2)(\lambda) + \Delta c(\text{Hb}) \cdot \epsilon(\text{Hb})(\lambda)]$$

Formel 4

Die Lichtabsorption μ_a ist das Produkt aus Chromophorenkonzentration c und dem Extinktionskoeffizienten ϵ des jeweiligen Chromophoren Hb oder HbO₂. Formel 4 stellt die modifizierte Lambert-Beer-Gleichung (MBL) für die Änderung der Extinktion eines Gewebes für Licht der Wellenlänge λ in Abhängigkeit von der sich ändernden Gewebeabsorption dar.

NIRS-Geräte, wie das in der BonnCORE-Studie verwendete INVOS 5100-Oximeter, können einen Wert für die O₂-Sättigung des cerebralen Gewebes bestimmen und diese als sogenannte cerebrale O₂-Sättigung (ScO₂) im Display anzeigen, ohne dabei aufwändig die DPF oder die absolute Konzentration von Hb ($c(\text{Hb})$) oder von HbO₂

($c(\text{HbO}_2)$) zu ermitteln. Dafür wird über einen nicht zugänglichen, herstellerabhängigen Algorithmus aus den optischen Daten nur das anteilmässige Verhältnis von $c(\text{Hb})$ und $c(\text{HbO}_2)$ berechnet, wobei die Lichtabschwächung als Funktion vom Emittor-Detektor-Abstand berechnet wird und die Abschätzung der wellenlängenabhängigen Streuung des Lichts mit einfließt (Suzuki et al., 1999).

$$\text{ScO}_2 = c(\text{HbO}_2) / [c(\text{HbO}_2) + c(\text{HHb})], \quad \text{Formel 5}$$

Hier ist $c(\text{Hb}) = c(\text{HbO}_2) + c(\text{HHb})$.

Letztendlich erfolgt mit der NIRS-Technologie eine Erfassung der Gewebeoxygenierung, wobei, basierend auf anatomischen Studien der cerebralen Circulation, der venöse Anteil des erfassten Gefässystems auf 75 % abgeschätzt wird (Mchedlishvili G, 1986; Henson et al., 1997). Eine errechnete cerebrale Oxygenierung erhält man beispielsweise, indem die O₂-Sättigung aus arteriellem Blut (SaO_2) und aus jugularvenösem Blut (SjvO_2) ermittelt und in ein Verhältnis von 1:3 gesetzt wird (Ito et al., 2001):

$$\text{ScO}_2 = 0.25 \cdot \text{SaO}_2 + 0.75 \cdot \text{SjvO}_2 \quad \text{Formel 6}$$

Diese Beziehung wurde bei der Validierung der INVOS-Oximeter-Serie als Kalibrierungs-Standard angenommen, d.h. es konnte in vivo an 22 gesunden Freiwilligen nachgewiesen werden, dass die mit einem INVOS 3100-Oximeter ermittelten ScO_2 -Werte hinreichend mit den über Formel 6 errechneten Werten für die cerebrale Oxygenierung übereinstimmen (Pollard et al., 1996).

Technische Grundlagen von NIRS-Oximetern



Abb. 2: INVOS 5100-Nahinfrarotspektrometer mit Optoden

Das INVOS 5100-Oximeter generiert Infrarotlicht mit zwei unterschiedlichen Wellenlängen (730 nm und 810 nm), welches von Licht-emittierenden Dioden ausgesendet wird, die wechselnd angesteuert werden. Die Licht-aussendenden Dioden sind in einer sogenannten Emittor-Optode zusammengefasst, und in einem Abstand von drei cm und vier cm sind zwei Receiver-Optoden zur Detektion von austretendem Infrarotlicht platziert (s. Abbildung 2 und 3b). Dabei wird das Prinzip der differentiellen Nahinfrarotspektroskopie, der einfachsten Methode der Multidistanz-Nahinfrarotspektroskopie genutzt, indem zwei oder mehr Receiver-Optoden in definiertem Abstand von der Emittor-Optode platziert werden. Mit zunehmendem Emittor-Receiver-Optodenabstand steigt die totale optische Weglänge von Nahinfrarot-Photonen proportional zum Optoden-Abstand an (Delpy et al., 1988), so dass die Eindringtiefe der Photonen steigt. Sie verbringen mehr Zeit und Wegstrecke in intrakraniellm Gewebe und treten weiter entfernt vom Emittor aus dem Gewebe aus (Nossal et al., 1989 und s. Abbildung 3b). Indem der Emittor-Receiver-Optoden-Abstand der beiden Receiver-Optoden unterschiedlich ist, kann die O₂-Sättigung unterschiedlich tiefer cerebraler Gewebeschichten ermittelt werden (Multidistanz-Nahinfrarotspektroskopie). Beim INVOS 5100-Oximeter soll bei cerebraler Platzierung der Optoden (s. Abbildung 3a) laut Hersteller die drei cm von der Emittor-Optode entfernte Receiver-Optode vor allem die O₂-Sättigung von extrakraniellen Gewebe-

schichten (Schädelknochen, Haut, extrakranielle Gefäße) erfassen, wohingegen die vier cm entfernte Detektor-Optode zusätzlich die O₂-Sättigung von intrakraniellm Gewebe bis zu einer Tiefe von 2,5 bis 3 cm im Frontallappen erfasst (Harris et al., 1994a; McCormick et al., 1992) (s. Abbildung 3b).



Abb. 3a: Plazierung der cerebralen NIRS-Optoden

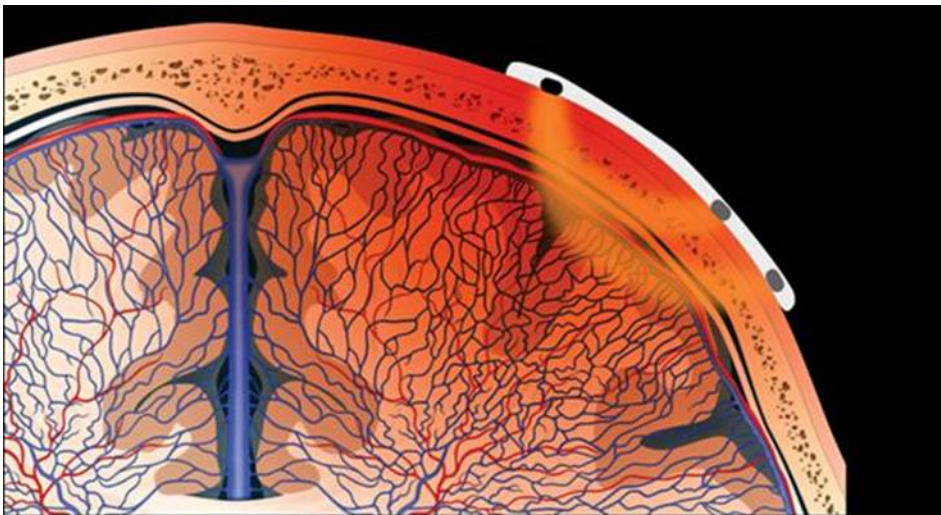


Abb. 3b: Anordnung der Emittoroptode und der beiden Detektoroptoden

Man geht davon aus, dass der herstellerabhängige Berechnungsalgorithmus durch Subtraktion die sogenannte extrakranielle Kontamination eliminiert und nur die intrakranielle

cerebrale O₂-Sättigung ermittelt (McCormick et al., 1991). Die mit dem INVOS 5100-Oximeter ermittelten Oxygenierungswerte sind Trendmessungen, d.h. Änderungen der Chromophorenkonzentration (Hb und HbO₂) können nur in Bezug auf einen willkürlichen Ausgangswert gemessen werden (Delpy et al., 1988; s. Formel 5). Die Messung der cerebralen Oxygenierung erfolgt unter der Annahme, dass die Lichtstreuung während der Messung konstant bleibt, d.h. dass die durch Streuung und Reflektion bedingte gewebeabhängige optische Weglänge $d = \text{DPF} \cdot D$ und damit letztendlich der DPF konstant bleibt. Der DPF selbst wird im INVOS 5100-Oximeter nicht gemessen oder berechnet, so dass auch keine Ermittlung der absoluten Konzentrationen von Hb und HbO₂ möglich sind (s. Formel 4), denn die Ermittlung des DPF setzt die Erfassung der tatsächlich zurückgelegten Lichtdistanz in Relation zum Emittor-Detektor-Abstand voraus (Duncan et al., 1995).

3.2. BonnCORE- Studie

3.2.1. Studiendesign

Die BonnCORE Studie (Bonn Cerebral Oxygenation Risk Evaluation) ist eine prospektive, kontrollierte, klinische Studie mit 130 Patienten der ASA Klassen III und IV mit geplanten großen Operationen in den Bereichen Thoraxchirurgie, Abdominalchirurgie, Gefäßchirurgie und Orthopädie. Es wird eine präoperative Messung der cerebralen Oxygenierung (ScO₂) bifrontal mithilfe des INVOS 5100-Oximeters durchgeführt. Parallel dazu findet eine Messung der arteriellen Oxygenierung mithilfe eines Pulsoximeters an einem Zeigefinger statt. Die pulsoximetrisch ermittelten Werte für die arterielle O₂-Sättigung werden im folgenden SpO₂-Werte genannt.

Einschlusskriterien waren: Einwilligungsfähige Patienten, Patientenalter 18-89 Jahre, Patienten der ASA-Klassifikation III und IV, elektiver operativer Eingriff mit einem moderaten oder hohen chirurgischen Risiko.

Die Schweregrad-Klassifizierung des operativen Eingriffs erfolgte gemäß dem 5-stufigen Johns Hopkins Surgery Risk Classification System (Pasternak und Johns, 2005). Es wurden nur operative Eingriffe ab Kategorie 3 und höher eingeschlossen, d.h. Operationen mit einem Blutverlust von mindestens 500 ml und einem moderaten oder hohen Risiko infolge des chirurgischen Traumas.

Ausschlusskriterien waren: cerebrale Fehlbildungen oder cerebrale Malignome, Allergie gegen die Klebeoptode, kardiochirurgischer operativer Eingriff, Schwangerschaft, Zustand nach cerebralem Insult

3.2.2. Einschluss der Patienten und Erfassung der präoperativen Patientendaten

Nach Genehmigung durch das lokale Ethikkomitee fanden Auswahl und Erhebung der Patienten gemäss Einschlusskriterien im Zeitraum von Dezember 2013 bis Mai 2015 in der Universitätsklinik Bonn statt. Dabei wurden ausschliesslich Patienten der ASA-Klassifizierungen III und IV vor nicht-kardiochirurgischen Operationen mit moderatem oder hohem operativem Risiko ausgewählt. Die Information und Aufklärung über die BonnCORE-Studie und die Einwilligung des Patienten erfolgten entweder im Rahmen der Anästhesieaufklärung in unserer Anästhesieambulanz oder in den Stationszimmern der beteiligten operativen Kliniken. Anhand der elektronischen Patientenakte der Universitätsklinik Bonn eruierte das Studienteam von jedem Patienten demographische Daten, organbezogene Vorerkrankungen und Vormedikation sowie präoperative Laborparameter (Hämoglobin i.S., Kreatinin i.S.). Die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung basierte auf Befunden der elektronischen Patientenakte (z.B. Herzkatheterbefund). Bei einer Herzinsuffizienz beruhte die Diagnose auf dem Eintrag in der elektronischen Patientenakte als klinische Diagnose oder auf einem Echokardiographiebefund mit einer nicht erhaltenen linksventrikulären Pumpfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 50 %). Die Diagnose einer arteriellen Hypertonie wurde der elektronischen Patientenakte entnommen. Für die Diagnose einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit war ein dementsprechender Eintrag in der elektronischen Patientenakte notwendig, belegt anhand eindeutiger Angiographiebefunde und Gefässinterventionen. Die Diagnose einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung resultierte aus den Angaben in der elektronischen Patientenakte oder aus der Anamnese des Patienten. Es musste sich um einen langjährigen Verlauf und die regelmässige medikamentöse Therapiebedürftigkeit mit inhalativen Bronchodilatoren und / oder Glukokortikoiden handeln. Für die Diagnose eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus musste sich in der elektronischen Patientenakte die aktuelle Behandlungsbedürftigkeit mit Verzögerungs- und / oder Kurzzeitinsulinpräparaten wiederfinden lassen. Die Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz resultierte entweder aus dem Eintrag dieser Diagnose in der elektronischen Patientenakte

oder entsprach einer Nierenfunktionseinschränkung G3a (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 60ml/min) gemäss Definition der Arbeitsgruppe „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ für chronische Nierenerkrankungen ; (KDIGO Work Group for CKD, 2012; Stevens et al., 2013). Die Berechnung der GFR erfolgte gemäss der Cockcroft-Gault-Formel unter Berücksichtigung des Serumkreatinins, des Körpergewichts, der Körpergrösse und des Alters des Patienten. Die Diagnose einer Leberinsuffizienz resultierte aus dem Vorliegen einer Leberzirrhose und einem Child-Pugh-Score von mindestens fünf Punkten, entsprechend einem Child-Pugh-Stadium A. Die Diagnosen Zustand nach tiefer Beinvenenthrombose oder Zustand nach Lungenembolie erfolgten aus Angaben der elektronischen Patientenakte mit entsprechenden angiographischen, dopplersonographischen oder CT-morphologischen Befunden. Eine präoperative Eingruppierung in Risikoscores erfolgte durch Befragung der Patienten. Für die Ermittlung der NYHA-Klasse wurde gezielt nach Belastungsdyspnoe beim Treppensteigen von ein bis drei Etagen gefragt. Bei der Erfassung der FB anhand von MET wurde gezielt nach der Verrichtung von leichter oder schwerer Haus- oder Gartenarbeit im Alltag gefragt. Der rCRI ergab sich durch Erfassung der Index-relevanten Operationen und Vorerkrankungen. Für den Canet-Index relevante zusätzliche Daten, wie präoperativer Hämoglobinwert im Serum und die Operationsdauer in Minuten, wurden postoperativ der elektronischen Laborakte oder der OP-Dokumentation entnommen.

3.2.3. Erfassung der cerebralen Oxygenierung mit NIRS und der arteriellen Oxygenierung mit Pulsoximetrie

Nach Einwilligung des Patienten und Erhebung der Patientendaten erfolgte die Bestimmung der cerebralen NIRS-Werte mit einem INVOS 5100-Oximeter (Somanetics, Troy, MI) jeweils frontal linksseitig und rechtsseitig. Die Messreihe begann, während der Patient in aufrecht sitzender Position Raumluft einatmete. Nach Erreichen von stabilen Messwerten über 30-45 sec wurden die cerebralen NIRS-Werte frontal linksseitig und rechtsseitig sowie die SpO₂-Werte mit einem Pulsoxymeter an einem Zeigefinger erfasst. Nach Applikation von 2l O₂/min per Maske und Erreichen von stabilen Messwerten wurden erneut die cerebrale Oxygenierung beidseits frontal und die arterielle Oxygenierung pulsoxymetrisch erfasst. Das gleiche Prozedere erfolgte nach einem Wechsel in die liegende Position, zuerst weiterhin unter O₂-Applikation, dann nach einer

„Auswaschphase“ von ca. fünf Minuten unter Raumlufumbedingungen. Zur statistischen Auswertung wurde der arithmetische Mittelwert des linksseitigen und rechtsseitigen Messwerts gebildet.

3.2.4. Erfassung der postoperativen 30-Tage Mortalität und der postoperativen Morbidität

Anhand der elektronischen Patientendaten der Universitätsklinik Bonn und durch telefonische Anfrage bei bereits entlassenen Patienten erfassten wir die Mortalität im 30-Tages Zeitraum nach der Operation. Als Endpunkte der postoperativen Morbidität wurden anhand der elektronischen Patientenakte erfasst: geplante oder ungeplante Aufnahme auf die Intensivstation; Verweildauer auf der Intensivstation in Tagen; postoperativer Myokardinfarkt, definiert als typische Symptomatik mit Troponin T-Anstieg auf das mindestens 1,5-fache der Norm und ST-Stecken-Elevation (STEMI) bzw. ohne ST-Strecken-Elevation (NSTEMI), mit und ohne perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA); postoperative respiratorische Insuffizienz, definiert als Notwendigkeit einer invasiven oder nichtinvasiven Ventilatortherapie > 48 Stunden; Dauer der Ventilatortherapie in Stunden; postoperatives akutes Nierenversagen, definiert als neu aufgetretene Notwendigkeit für eine Nierenersatztherapie oder Überschreiten des Serumkreatinins > 2mg/dl bzw. Anstieg auf > des 2-fache des Ausgangswerts; postoperative Sepsis gemäss Sepsiskriterien oder als Diagnose in der elektronischen Krankenakte.

3.2.5. Statistische Methodik

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 20. Eine Auswertung erfolgte in der Gesamtkohorte von 130 Patienten in sitzender Position und für eine Untergruppe von 55 Patienten in sitzender und liegender Position. Die Überprüfung auf Normalverteilung der cerebralen NIRS-Werte wurde anhand von Histogrammen mit hinterlegter Normalverteilungskurve und anhand des Kolmogorov-Smirnov- sowie des Shapiro-Wilk-Tests durchgeführt. Die Darstellung der cerebralen NIRS-Werte gegen unabhängige Variablen (Risiko-Scores, Vorerkrankungen, 30-Tage Mortalität, postoperative Morbiditäten) erfolgte mit Boxplots. Lineare Korrelationen zwischen cerebralen NIRS-Werten und metrischen Variablen (präoperativer Hämoglobinwert, postoperative Verweildauer auf der Intensivstation in Tagen, postoperative maschinelle Beatmungsdauer in Stunden)

wurden übersichtlich im Scatterplot-Diagramm mit Ausgleichgerade visualisiert. Es erfolgte die Angabe des Korrelationskoeffizienten r nach Pearson einschliesslich des Signifikanzniveau mit Angabe des p -Werts. Anhand des nicht-parametrischen Korrelationskoeffizienten ρ nach Spearman wurde untersucht, ob eine Korrelation im Sinne einer monotonen Relation zwischen den cerebralen NIRS-Werten im Sitzen und ordinal skalierten Variablen wie Risiko-Scores (NYHA, MET, rCRI) oder kontinuierlichen Variablen der postoperativen Morbidität (Verweildauer auf der Intensivstation in Tagen, Beatmungsdauer in Stunden) besteht.

Bei ordinal skalierten unabhängigen Variablen (NYHA, MET, rCRI) wurde mittels Varianzanalyse (ANOVA und Tukey-Test) überprüft, ob sich die NIRS-Mittelwerte zwischen den einzelnen Gruppen der Risiko-Scores signifikant unterscheiden. Bei dichotomen Variablen (Vorerkrankungen, Endpunkte der postoperativen Morbidität) erfolgte die Überprüfung auf signifikante Unterschiede der NIRS-Mittelwerte mittels t -Test für unabhängige Stichproben und auf signifikante Unterschiede der Mediane mittels Mann-Whitney-U-Test. Anhand logistischer Regression konnte getestet werden, welches Gewicht den NIRS-Werten zukommt, um Vorhersagen über Outcomevariablen zu machen, d.h. im einzelnen 30-Tage Mortalität, postoperative Aufnahme auf die Intensivstation, postoperativer Myokardinfarkt, postoperative akute respiratorische Insuffizienz, postoperatives akutes Nierenversagen und postoperative Sepsis. Mittels t -Test für abhängige (verbundene) Stichproben liess sich untersuchen, ob die NIRS-Mittelwerte im Sitzen und die NIRS-Mittelwerte im Liegen signifikant unterschiedlich sind.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0.05$ festgelegt. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik

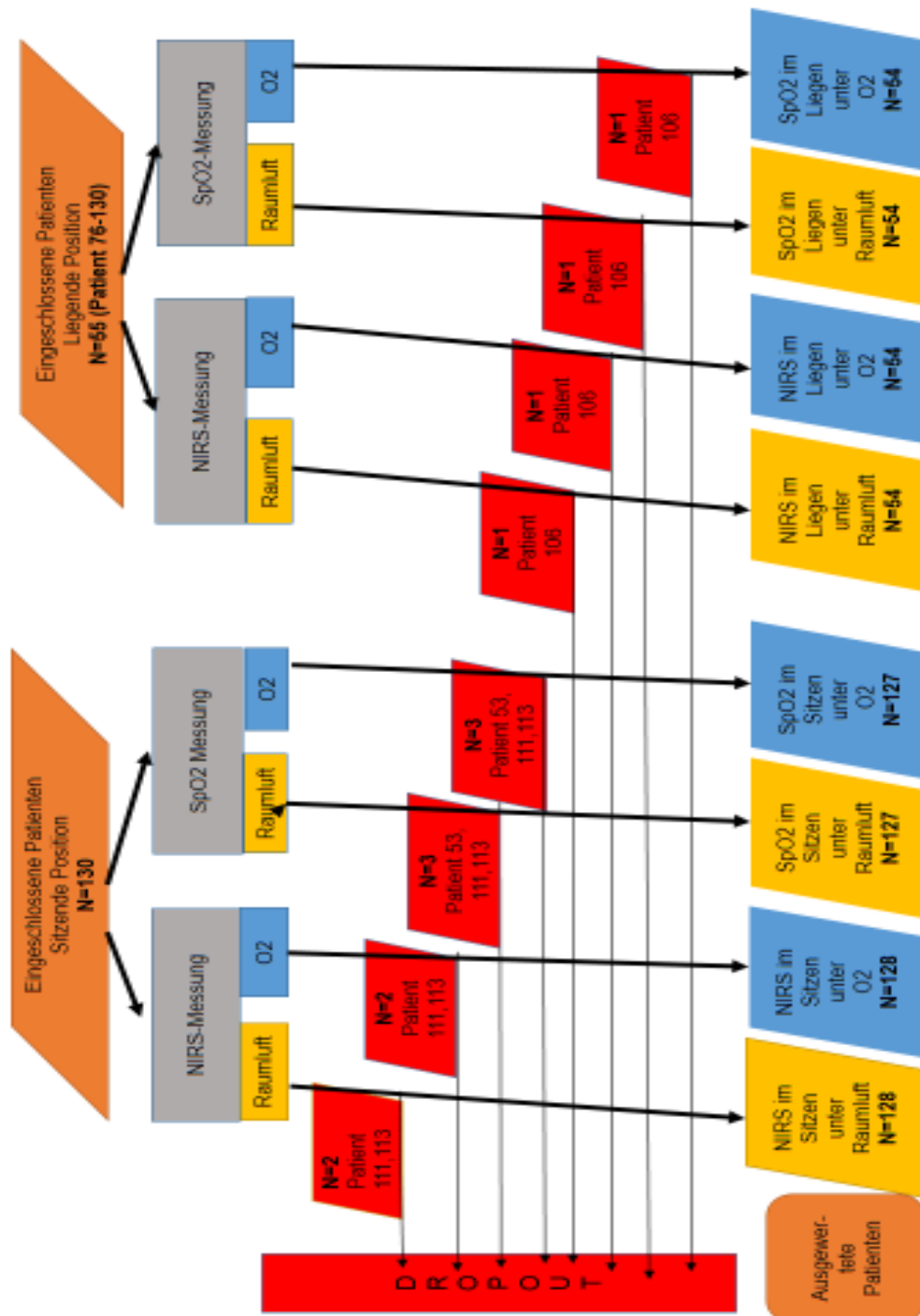
4.1.1. Patienten und Dropouts

Allgemeine statistische Auswertung

In die BonnCORE-Studie wurden 130 Patienten eingeschlossen. In der Studie wurde ein Vergleich zwischen cerebralen NIRS-Werten in sitzender Position und cerebralen NIRS-Werten in liegender Position durchgeführt, sowohl unter Raumluftbedingungen als auch unter O₂-Zufuhr. Für die NIRS-Messung in sitzender Position liessen sich 130 Patienten einschliessen (Patient 1-130), für die Messung in liegender Position 55 Patienten (Patient 76-130). In sitzender Position wurden bei Patient 1 bis Patient 130 cerebrale NIRS-Werte erfasst. Da bei den ersten 75 Patienten (Patient 1-75) Studieneinschluss und Messung der cerebralen NIRS-Werte in der Anästhesieambulanz oder in den Arztzimmern der Aufnahmestation stattfanden und dort weder Liege noch Bett zur Verfügung standen, konnte eine Messung nur in sitzender Position durchgeführt werden. Ab Patient 76 erfolgten Studieneinschluss und Messung erst, wenn der Patient ein Bett auf der Aufnahmestation hatte, so dass die Messung der cerebralen NIRS-Werte sowohl in sitzender als auch in liegender Position stattfinden konnte.

Unter den 130 eingeschlossenen Patienten waren zwei Dropouts für die NIRS-Messung in sitzender Position (Patient 111 und 113), da sie aufgrund von Schmerzen nicht die sitzende Position einnehmen konnten; Patient 111 aufgrund einer Spondylodiscitis in Höhe Th 12/L1, Patient 113 wegen einer Fraktur von Lendenwirbelkörper 1 und Lendenwirbelkörper 2. Unter den 130 Patienten waren 3 Dropouts für die SpO₂-Messung in sitzender Position (Patient 53, 111, 113), da bei diesen Patienten die SpO₂-Werte vom Studienteam nicht ausreichend dokumentiert worden waren. Somit standen in sitzender Position cerebrale NIRS-Werte von 128 Patienten und SpO₂-Werte von 127 Patienten zur statistischen Auswertung zur Verfügung (s. Abbildung 4).

Unter den 55 Patienten in liegender Position (Patienten 76-130) war ein Dropout (Patient 106) sowohl für die NIRS-Messung als auch für die SpO₂-Messung. Patient 106 verweigerte wegen Adipositas und Dyspnoe eine Messung in liegender Position. Somit standen cerebrale NIRS-Werte und SpO₂-Werte in liegender Position von 54 Patienten zur Verfügung (s. Abbildung 4).

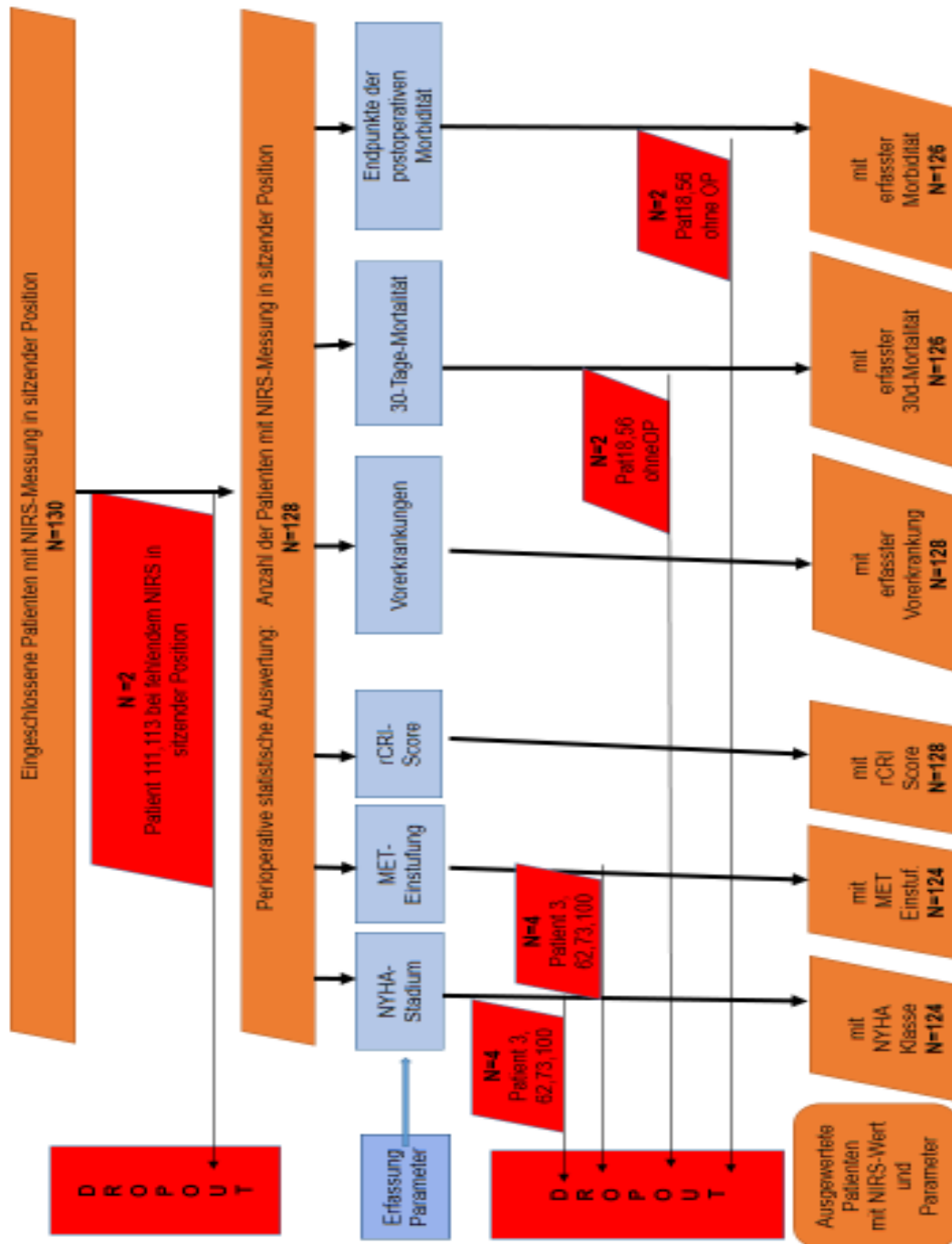


N = Anzahl der Patienten; NIRS-Messung = Messung cerebraler NIRS-Werte; SpO2-Messung = pulsoximetrische O2-Sättigung; NIRS unter Raumluf = cerebrale NIRS-Werte unter Raumlufbedingungen; NIRS unter O2 = cerebrale NIRS-Werte unter 2 liter O2 / Minute; DROPOUT = ausgeschlossenen Patienten

Abb. 4: Anzahl der ausgewerteten Patienten und Anzahl der Dropouts für cerebrale NIRS-Werte und SpO2-Werte in sitzender Position und in liegender Position

Perioperative statistische Auswertung

Um Zusammenhänge zwischen cerebralen NIRS-Werten und perioperativen Parametern (Risiko-Scores, Vorerkrankungen, 30-Tage Mortalität, Endpunkte der postoperativen Morbidität) zu untersuchen, konnten für diese perioperative statistische Auswertung nur cerebrale NIRS-Werte und SpO₂-Werte derjenigen Patienten verwendet werden, bei denen die Datensätze zugleich für cerebrale NIRS-Werte bzw. SpO₂-Werte und für die perioperativen Parameter vollständig waren. Solche kompletten Datensätze waren vorhanden bei 124 Patienten für NYHA-Stadium und für MET-Einstufung, bei 128 Patienten für rCRI-Scores und Vorerkrankungen und bei 126 Patienten für 30-Tage Mortalität und Endpunkte der postoperativen Morbidität (s. Abbildung 5). Zwei Dropouts betrafen alle perioperativen Parameter (Patient 111 und 113), da die Patienten schmerzbedingt nicht sitzen konnten und deswegen keine cerebralen NIRS-Werte oder SpO₂ in sitzender Position erhoben werden konnten (s. oben und Abbildung 5). Bei vier Patienten (Patient 3, 62, 73, 100) fehlten die Angaben über NYHA-Klasse und MET-Stufe, da diese Daten nach der Erhebung durch das Studienteam nicht korrekt dokumentiert worden waren. Bei zwei Patienten (Patient 18 und 56) hatte die OP bis zum Ende der Auswertungsphase nicht stattgefunden, so dass keine Auswertung bezüglich Mortalität und postoperativer Morbidität durchgeführt werden konnte. Patient 18 war seit Studieneinschluss im Mai 2014 zur orthotopen Lebertransplantation gelistet, jedoch bis Juli 2015 nicht transplantiert worden. Bei Patient 56 war die Indikation zur OP nach Studieneinschluss revidiert worden (s. Abbildung 5).



N = Anzahl der Patienten; NYHA-Klasse = New York Heart Association Klassifikation; MET-Einstufung = Einstufung der funktionellen Belastbarkeit in metabolische Äquivalente; rCRI = revised Cardiac Risk Index nach Lee; DROPOUT = ausgeschlossene Patienten; 30-d Mortalität = 30-Tage Mortalität

Abb. 5: Anzahl der ausgewerteten Patienten und Anzahl der Dropouts mit cerebralen NIRS-Werten und verschiedenen Parametern (NYHA-Klasse, MET-Einstufung, rCRI-Score, Vorerkrankungen, 30-Tage-Mortalität, Endpunkte der postoperativen Morbidität)

4.1.2. Demographie

Von den 130 eingeschlossenen Patienten standen 128 Patienten zur Auswertung für die sitzende Position zur Verfügung (s. Abbildung 5) und waren alle ASA III-klassifiziert. 82 Patienten waren männlich (64 %) und 46 weiblich (36 %). Der Altersdurchschnitt lag bei 66 Jahren (22 bis 86 Jahre), der Altersmedian lag bei 68 Jahren. Alle Operationen waren elektiv.

4.1.3. Patienten und Scores

124 Patienten konnten in die Auswertung für die NYHA-Klassifikation und MET-Einstufung aufgenommen werden, 128 Patienten in die Auswertung für den rCRI-Score (s. Tabelle 1 und Abbildung 5).

Tab. 1: Verteilung der Patienten auf die Risiko-Scores NYHA, MET und rCRI

Score	Anzahl der ausgewerteten Patienten	Anzahl der Patienten mit Score-Wert	Prozentualer Anteil
NYHA I	124	34	27,4 %
NYHA II	124	59	47,6 %
NYHA III	124	28	22,6 %
NYHA IV	124	3	2,4 %
>10 MET	124	8	6,4 %
>4-10 MET	124	63	50,8 %
1-4 MET	124	47	37,9 %
<1 MET	124	6	4,8 %
rCRI I	128	16	12,5 %
rCRI II	128	42	32,8 %
rCRI III	128	31	24,2 %
rCRI IV	128	39	30,5 %

NYHA = New York Heart Association Klassifikation, Klassen I bis IV; MET = metabolische Äquivalente;
rCRI = revised Cardiac Risk Index nach Lee, Index-Werte von I bis IV;

31 Patienten (ca. 25 %) wurden als NYHA III/IV klassifiziert, 93 Patienten (ca. 76 %) als NYHA I/II, das heisst ein Viertel der Patienten ist nur sehr eingeschränkt belastbar und verspürt Luftnot schon bei geringer Belastung oder bereits in Ruhe. 71 Patienten (58 %) waren sehr gut oder gut belastbar (> 10 MET und >4-10 MET). 53 Patienten (42 %) waren schlecht (1-4 MET) oder überhaupt nicht belastbar (< 1 MET). 39 Patienten (30 %)

hatten mindestens drei Risikofaktoren nach Lee (rCRI IV), 31 Patienten (24 %) hatten zwei Risikofaktoren nach Lee (rCRI III (s. Tabelle 1).

4.1.4. Patienten und Vorerkrankungen

In die Auswertung für Vorerkrankungen konnten 128 Patienten aufgenommen werden (s. Abbildung 5), von denen 45 Patienten eine KHK (35 %) und 36 Patienten eine Herzinsuffizienz (28 %) hatten. Demgegenüber waren Patienten mit einer onkologischen Grunderkrankung (n=52) zu 41 % vertreten und stellten neben der Gruppe der Hypertoniker (n=93, 73 %) zahlenmässig die zweitstärkste Erkrankungsgruppe dar. Falls eine onkologische Grunderkrankung vorlag, stellte diese immer die Operationsindikation dar, so dass 41 % der Operationen Tumorsektionen waren. Weitere zahlenmässig häufig auftretende Vorerkrankungen waren die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (n=34, 27 %), der insulinpflichtige Diabetes mellitus (n=35, 27 %) und die chronische Niereninsuffizienz (n=40, 31 %) (s. Tabelle 2).

Tab. 2: Verteilung der Vorerkrankungen unter den Patienten

Vorerkrankung	Gesamtanzahl der ausgewerteten Patienten	Anzahl der Patienten mit Vorerkrankung	Prozentualer Anteil
koronare Herzerkrankung	128	45	35 %
Herzinsuffizienz	128	36	28 %
arterielle Hypertonie	128	93	73 %
periphere arterielle Verschlusskrankheit	128	30	23 %
chronisch obstruktive Lungenerkrankung	128	34	27 %
insulinpflichtiger Diabetes mellitus	128	35	27 %
Niereninsuffizienz	128	40	31 %
Leberinsuffizienz	128	7	5 %
Z.n. Thrombose / Lungenembolie	128	17	13 %
onkologische Grunderkrankung	128	52	41 %

4.1.5. Patienten und Operationen

Es wurden sehr unterschiedliche operative Eingriffe in verschiedenen Körperregionen durchgeführt. Die Studie erfasste 26 Thoraxeingriffe (20 %), welche in den meisten Fällen offene Lungenteilresektionen waren. Unter den 27 Oberbaucheingriffen (21 %) fanden sich Magenresektionen, Pankreasresektionen, Ösophagusresektionen, Leberteilresektionen und Splenektomien. Zu den 20 Unterbaucheingriffen (16 %) gehörten Dünndarmteilresektionen, Kolonteilresektionen, Rektumresektionen und grössere Herniotomien. Die 36 orthopädischen Eingriffe (28 %) umfassten Spondylodesen über mehr als 2 Etagen und Totalendoprothesenwechsel sowie Spacerwechsel des Hüftgelenks. Unter den 19 Gefässeingriffen (15 %) waren aorto-biiliakale Prothesen, aortale Rohrprothesen und periphere Gefäßprothesen (s. Abbildung 6).

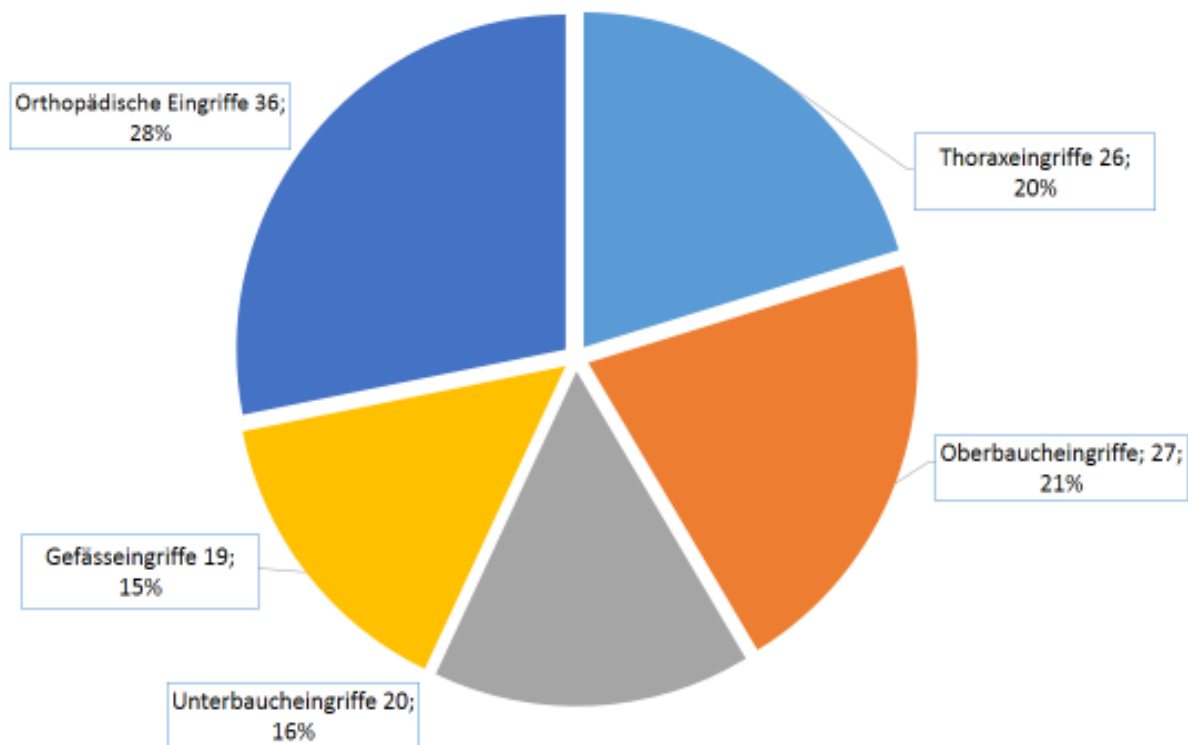


Abb. 6: Verteilung der Operationsregionen

4.1.6. Patienten und postoperative Mortalität und Morbidität

In die Auswertung für die postoperative Mortalität und Morbidität konnten 126 Patienten aufgenommen werden, von denen sechs Patienten innerhalb von 30 Tagen verstarben, d.h. die 30-Tage Mortalität betrug 4,76 % (s. Abbildung 5). Ca. 75 % der Patienten wur-

den aufgrund der Invasivität des operativen Eingriffs oder aufgrund des Vorerkrankungsprofils postoperativ geplant auf die Intensivstation aufgenommen, ca. 7 % der Patienten erlitt eine schwere kardiale Komplikation. Unter den ca. 25 % Patienten mit einer respiratorischen Insuffizienz wurde nicht zwischen kardialer und pulmonaler Genese unterschieden. Ca. 13 % aller Patienten erlitt ein postoperatives Nierenversagen oder eine postoperative Sepsis, die häufig pulmonaler Ursache war (s. Tabelle 3).

Tab. 3: Endpunkte der postoperativen Mortalität und Morbidität

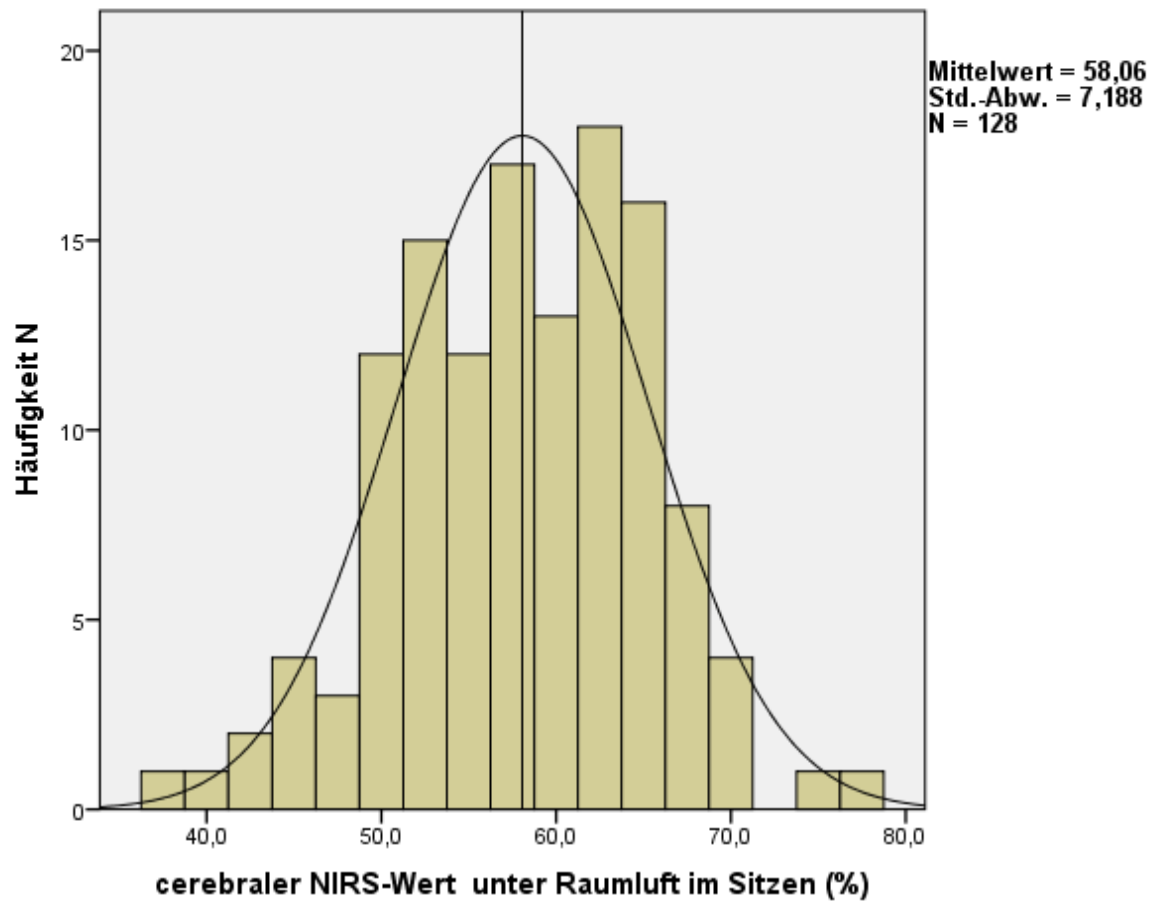
Endpunkt der postoperativen Morbidität und Mortalität	Gesamtzahl der Patienten	Anzahl der betroffenen Patienten	Prozentualer Anteil
Aufnahme auf die Intensivstation	126	95	75,4 %
Myokardinfarkt	126	9	7,1 %
Akute respiratorische Insuffizienz	126	31	24,6 %
Akutes Nierenversagen	126	16	12,7 %
Sepsis	126	15	11,9 %
30-Tage Mortalität	126	6	4,76 %

4.2. Cerebrale NIRS-Werte und SpO2-Werte

4.2.1. Verteilungsfunktionen der cerebralen NIRS-Werte

Beide Säulendiagramme deuten auf eine Normalverteilung der cerebralen NIRS-Werte in sitzender Position hin. Unter Raumlufbedingungen beträgt der arithmetische Mittelwert der cerebralen NIRS-Werte (NIRS-MW) der BonnCORE-Kohorte (n=128) in sitzender Position ca. 58 % (Standardabweichung (SD) 7,2 %), mit O2-Zufuhr beträgt der NIRS-MW ca. 61 % (SD 7,6 %) (s. Abbildung 7a und Abbildung 7b).

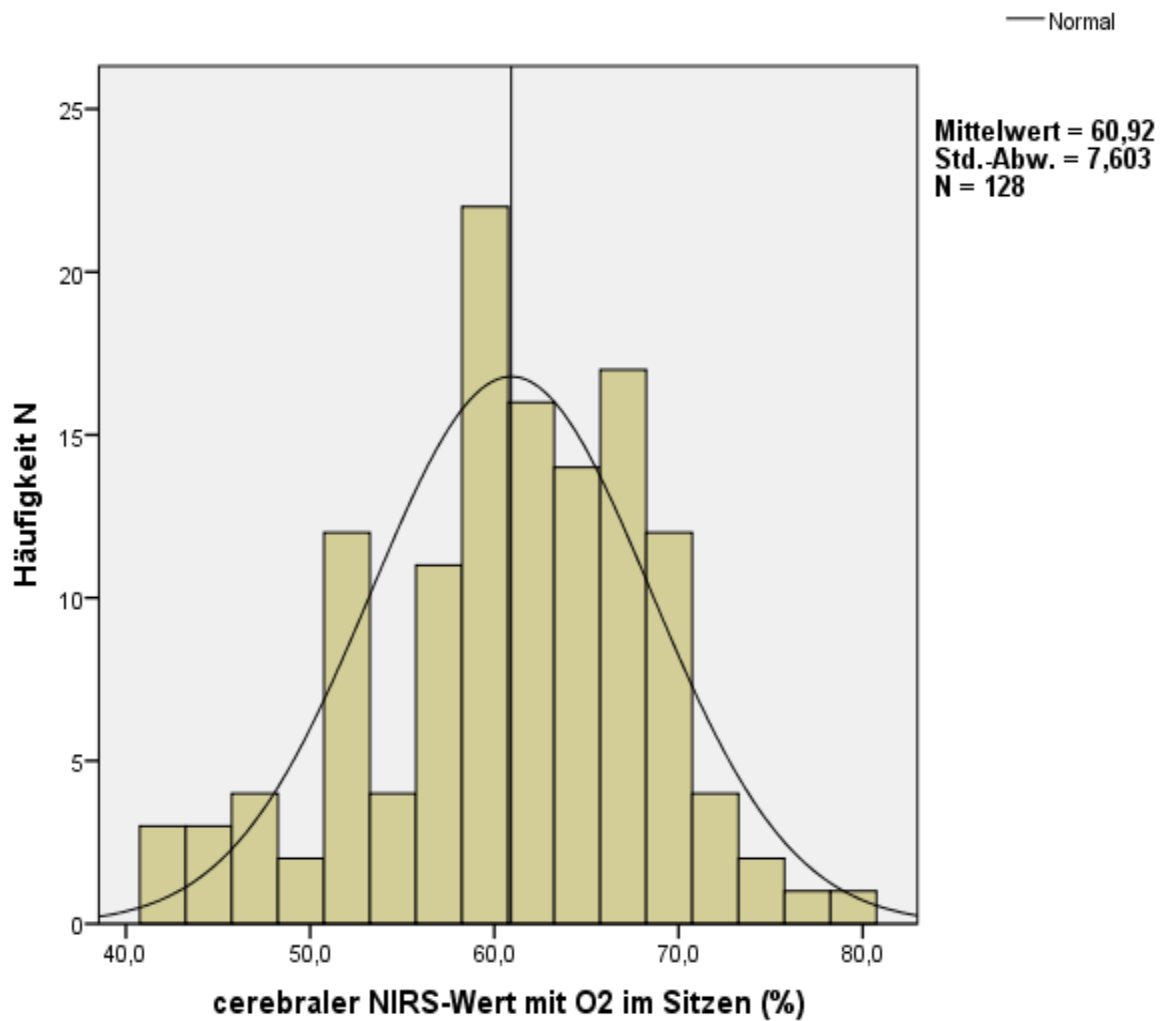
Verteilung der cerebralen NIRS-Werte unter Raumluft in sitzender Position



Std.-Abw. = Standardabweichung; N = Anzahl der erfassten Patienten; cerebraler NIRS-Wert unter Raumluft im Sitzen = cerebraler NIRS-Wert unter Raumluftbedingungen in sitzender Position

Abb. 7a: Verteilung der cerebralen NIRS-Werte in sitzender Position unter Raumluftbedingungen

Verteilung der cerebralen NIRS-Werte mit O₂ in sitzender Position



Std.-Abw. = Standardabweichung, N = Anzahl der erfassten Patienten; cerebraler NIRS-Wert mit O₂ im Sitzen = cerebraler NIRS-Wert mit Zufuhr von 2 Liter O₂ / Minute in sitzender Position

Abb. 7b: Verteilung der cerebralen NIRS-Werte in sitzender Position mit O₂-Zufuhr

Die Anforderungen an eine Normalverteilung der cerebralen NIRS-Werte waren im Kolmogorov-Smirnov-Test und im Shapiro-Wilk-Test erfüllt (siehe Tabelle 4)

Tab. 4: Test auf Normalverteilung in der Gesamtkohorte (n=128)

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
NIRS unter Raumluf im Sitzen	0,059	127	0,200 [*]	0,991	127	0,570
NIRS mit O2 im Sitzen	0,072	127	0,099	0,985	127	0,164

df =Anzahl der Freiheitsgrade; NIRS unter Raumluf = cerebrale NIRS-Werte unter Raumlufbedingungen; NIRS mit O2 = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute

4.2.2. Cerebrale NIRS-Werte und SpO2-Werte: Mittelwert und Streuung in sitzender Position und in liegender Position

Der NIRS-MW in sitzender Position unter Raumlufbedingungen lag bei 58,1 % (SD 7,2 %) mit einer Streuung von 37,5 % bis 76,5 %, mit O2-Zufuhr lag der NIRS-MW bei 60,9 % (SD 7,6 %), mit einer Streuung von 42 % bis 80 %. Der arithmetische Mittelwert der SpO2-Werte betrug in sitzender Position unter Raumlufbedingungen 95,5 % (SD 2,3 %), mit O2- Zufuhr 97,9 % (SD 1,4 %) (siehe Tabelle 5).

Tab. 5: Cerebrale NIRS-Werte und SpO2-Werte in sitzender Position (in %)

	Gültige N	Maximum	Minimum	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	Mittelwert	Standard- abweichung
NIRS unter Raumluf im Sitzen	128	76,5	37,5	58,0	53,3	63,3	58,1	7,2
NIRS mit O2 im Sitzen	128	80,0	42,0	61,5	56,5	66,3	60,9	7,6
SpO2 unter Raumluf im Sitzen	127	100,0	88,0	96,0	94,0	97,0	95,5	2,3
SpO2 mit O2 im Sitzen	127	100,0	90,0	98,0	97,0	99,0	97,9	1,4

4.2.3. Vergleich der cerebralen NIRS-Werte und SpO2-Werte in sitzender Position und liegender Position

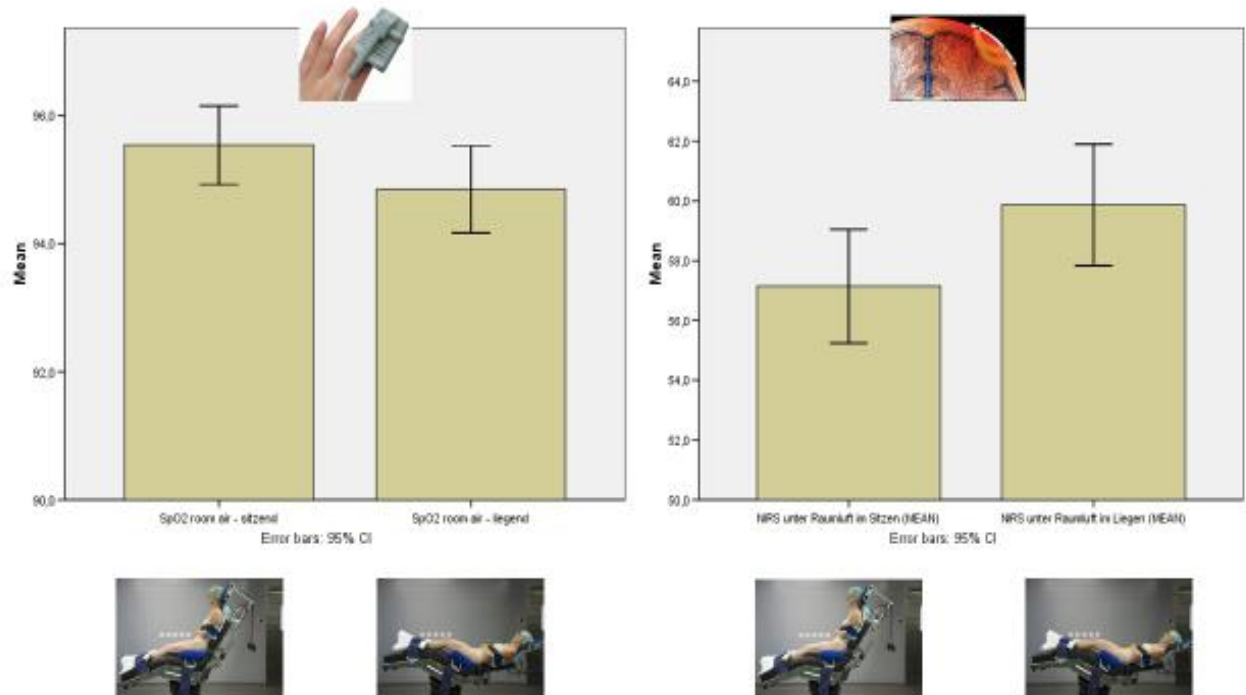
In einer Subgruppe von 52 Patienten erbrachte ein Vergleich der Werte in sitzender Position versus liegender Position, dass die cerebralen NIRS-Werte unter Raumluft in sitzender Position niedriger waren als in liegender Position; die Differenz der Mittelwerte war mit 2,7 % hochsignifikant ($p < 0,001$). Der NIRS-MW betrug in sitzender Position 57,2 % und in liegender Position 59,9 % (siehe Tabelle 6). Die pulsoximetrisch gemessene arterielle O₂-Sättigung unter Raumluft war in sitzender Position höher als in liegender Position. Der SpO₂-Mittelwert in sitzender Position betrug 95,5 %, in liegender Position 94,9 % (siehe Tabelle 6). Die Differenz der Mittelwerte war mit 0,6 % signifikant ($p < 0,01$). In der gleichen Subgruppe zeigte sich, dass auch mit O₂-Zufuhr die NIRS-MW in sitzender Position mit 59,7 % niedriger waren als in liegender Position mit 62,1 %; die Differenz der Mittelwerte war mit 2,4 % hochsignifikant ($p < 0,001$) (s. Tabelle 6). Die pulsoximetrisch gemessene arterielle O₂-Sättigung (SpO₂) mit O₂-Zufuhr war in sitzender Position höher als in liegender Position. Die Differenz der Mittelwerte war mit 0,3 % nicht signifikant ($p = 0,193$). Der SpO₂-Mittelwert in sitzender Position betrug 97,9 %, der SpO₂-Mittelwert in liegender Position 97,6 % (s. Tabelle 6).

Tab. 6: Statistische Daten für cerebrale NIRS-Werte und SpO₂-Werte in sitzender Position und in liegender Position (in %)

Statistik bei gepaarten Stichproben					
		Mittelwert	Anzahl N der Patienten	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1	SpO ₂ unter Raumluft im Sitzen	95,5	52	2,2	0,3
	SpO ₂ unter Raumluft im Liegen	94,9	52	2,4	0,3
Paaren 2	SpO ₂ mit O ₂ im Sitzen	97,9	52	1,3	0,2
	SpO ₂ mit O ₂ im Liegen	97,6	52	1,5	0,2
Paaren 3	NIRS unter Raumluft im Sitzen	57,2	52	6,9	1,0
	NIRS unter Raumluft im Liegen	59,9	52	7,3	1,0
Paaren 4	NIRS mit O ₂ im Sitzen	59,7	52	7,7	1,1
	NIRS mit O ₂ im Liegen	62,1	52	7,5	1,0

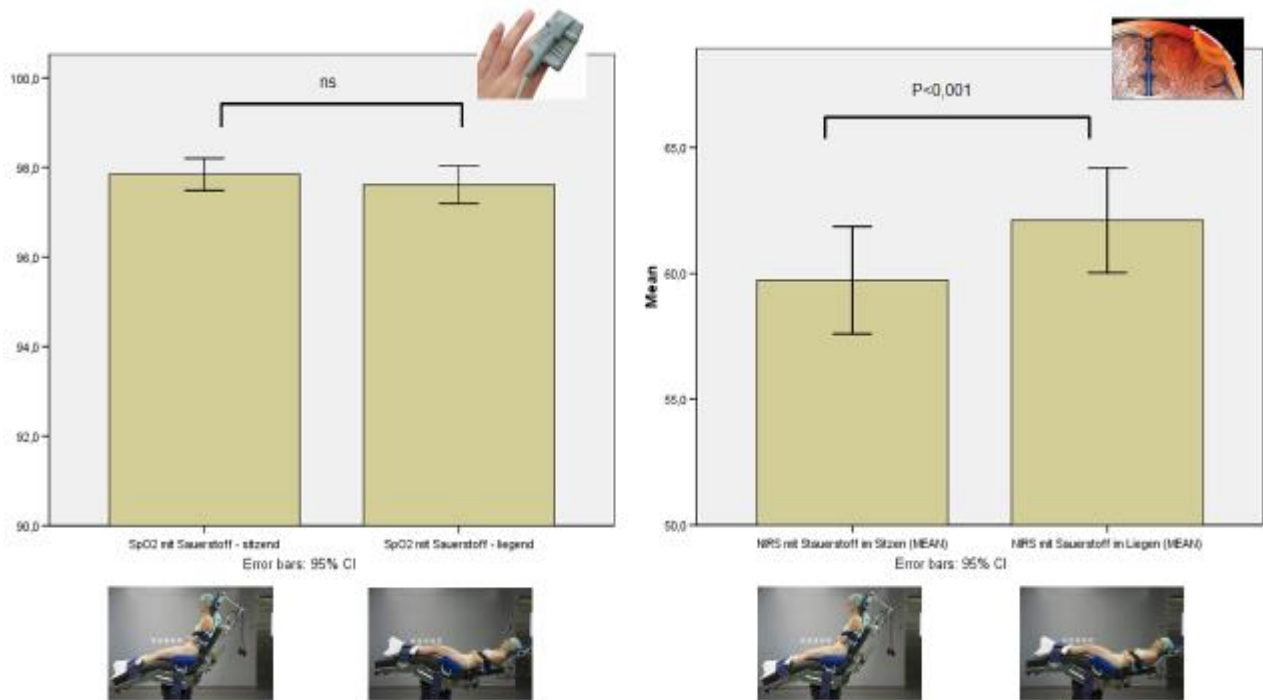
SpO₂-Werte unter Raumluft = pulsoximetrisch am Finger gemessene O₂-Sättigung unter Raumluftbedingungen; SpO₂ mit O₂ = pulsoximetrisch am Finger gemessene Sauerstoffsättigung unter Zufuhr von 2 Liter O₂ / Minute; NIRS unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS mit O₂ = cerebrale NIRS-Werte unter Zufuhr von 2 Liter O₂ / Minute

In den Säulendiagrammen wird die gegenläufige Veränderung der cerebralen NIRS-Werte und SpO₂-Werte bei Veränderung der Körperposition deutlich (s. Abbildungen 8a und 8b).



SpO₂ room air = pulsoximetrisch am Finger gemessenen O₂-Sättigung unter Raumluftbedingungen; NIRS unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; Error bars 95%CI = Fehlerbalken für ein Konfidenzintervall von 95%

Abb. 8a: Säulendiagramme für SpO₂-Werte und cerebrale NIRS-Werte unter Raumluft bei Positionswechsel von sitzend nach liegend



SpO2 mit Sauerstoff = pulsoximetrisch am Finger gemessene O2-Sättigung unter Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute;
 NIRS mit Sauerstoff = cerebrale NIRS-Werte unter Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute

Abb. 8b: Säulendiagramme für SpO2-Werte und cerebrale NIRS-Werte mit O2-Zufuhr bei Positionswechsel von sitzend nach liegend

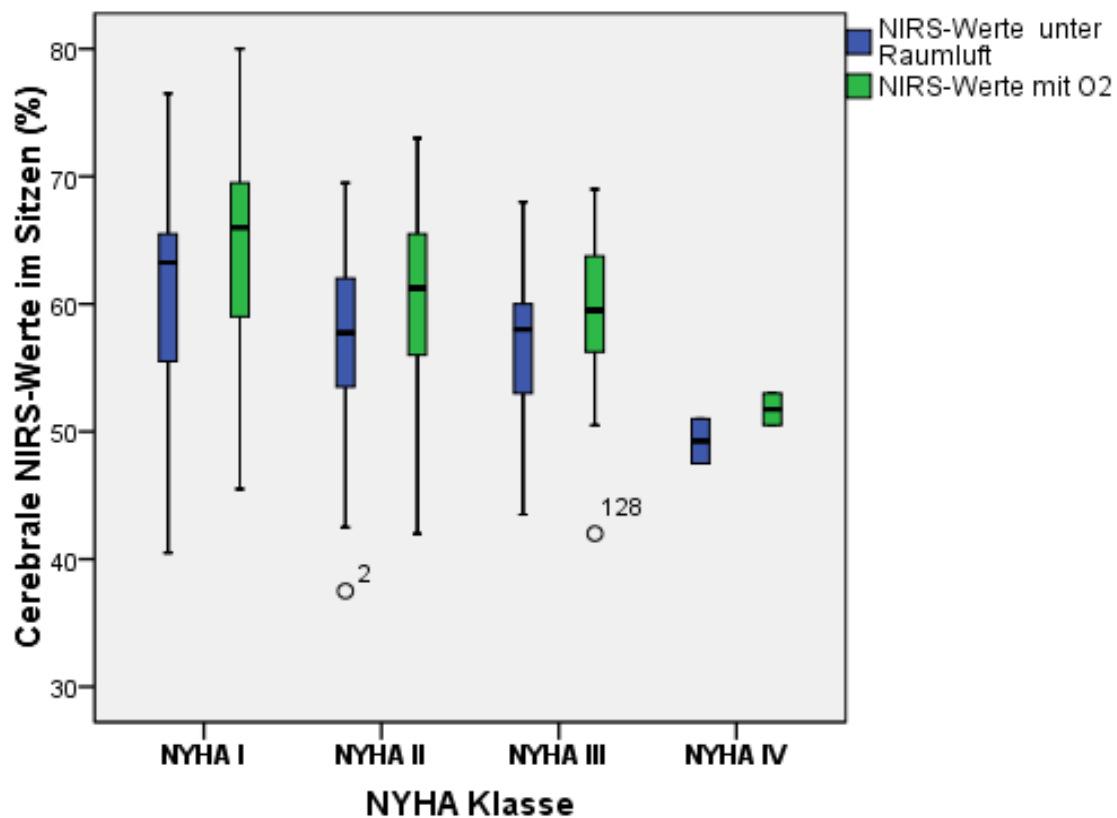
4.2.4. Cerebrale NIRS-Werte und präoperative Risiko-Scores

Es konnte ein Trend für eine negative Korrelation zwischen cerebralen NIRS-Werten und den NYHA-Klassen gefunden werden, sowohl unter Raumluftbedingungen (Spearman's $\rho = -0,238$, $p < 0,01$) als auch mit O2-Zufuhr (Spearman's $\rho = -0,241$, $p < 0,01$), d.h. mit steigenden NYHA-Klassen gab es einen Trend zu fallenden cerebralen NIRS-Werten (s. Tabelle 7). Die Unterschiede zwischen den NIRS-Mittelwerten der einzelnen NYHA-Klassen waren nicht signifikant, was im einfaktoriellen ANOVA und in der post-hoc Analyse gezeigt wurde ($F = 2,392$; $p = 0,072$). Es konnte keine Korrelation zwischen den cerebralen NIRS-Werten unter Raumluftbedingungen bzw. mit O2-Zufuhr und den MET-Einstufungen der funktionellen Belastbarkeit ($p = 0,123$ bzw. $p = 0,275$) oder den Indexwerten des rCRI ($p = 0,059$ bzw. $p = 0,428$) gefunden werden (s. Tabelle 7).

Tab. 7: Statistische Daten für cerebrale NIRS-Werte und unterschiedliche NYHA-Klassen, MET-Einstufungen und Indexwerte des rCRI

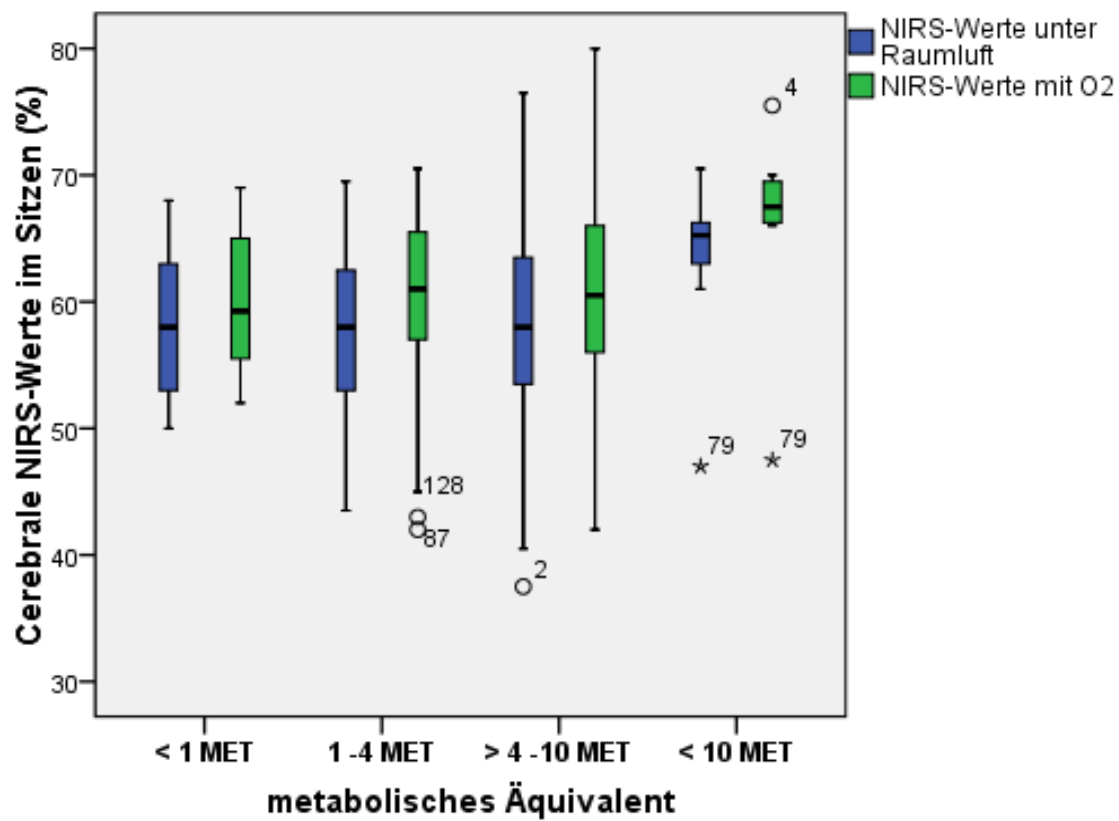
		NYHA Klasse N=124				metabolisches Äquivalent N=124				revised Cardiac Risk Index N=128			
		I	II	III	IV	<1	1-4	5-10	>10	1	2	3	4
Cerebrale NIRS-Werte unter Raumlufte im Sitzen (%)	Anzahl N	34	59	28	3	6	47	63	8	16	42	31	39
	Median	63,3	57,8	58,0	49,3	58,0	58,0	58,0	65,3	61,8	58,0	58,3	58,0
	Mittelwert	60,9	57,3	56,8	49,3	58,3	57,2	58,0	63,3	59,5	58,1	57,7	57,5
	Maximum	76,5	69,5	68,0	51,0	68,0	69,5	76,5	70,5	75,0	76,5	65,5	69,0
	Minimum	40,5	37,5	43,5	47,5	50,0	43,5	37,5	47,0	44,0	37,5	45,5	42,5
	Standardab- weichung	8,3	6,8	5,5	2,5	6,5	6,4	7,7	7,1	8,2	8,1	5,0	7,4
	Perzentil 25	55,5	53,5	53,0	47,5	53,0	53,0	53,5	63,0	54,0	53,0	54,0	50,5
	Perzentil 75	65,5	62,0	60,5	51,0	63,0	62,5	63,5	66,3	65,0	64,0	61,5	63,0
Cerebrale NIRS-Werte mit O2 im Sitzen (%)	Anzahl N	34	59	28	3	6	47	63	8	16	42	31	39
	Median	66,0	61,3	59,5	53,0	59,3	61,3	60,5	67,5	64,0	62,0	60,3	61,5
	Mittelwert	63,6	60,3	59,3	59,3	60,0	60,7	60,6	66,2	61,8	61,0	60,9	60,5
	Maximum	80,0	73,0	69,0	74,5	69,0	74,5	80,0	75,5	77,0	80,0	70,5	74,5
	Minimum	45,5	42,0	42,0	50,5	52,0	42,0	42,0	47,5	43,0	42,0	45,0	45,0
	Standard abweichung	8,4	7,5	5,8	13,2	6,6	7,2	7,9	8,1	8,9	8,3	5,9	7,9
	Perzentil 25	59,0	56,0	56,0	50,5	55,5	57,0	56,0	66,3	57,3	56,5	59,0	53,0
	Perzentil 75	69,5	65,5	64,5	74,5	65,0	65,5	66,0	69,5	67,8	67,0	65,0	65,5

Die nachfolgenden Boxplots-Abbildungen veranschaulichen die Ergebnisse und lassen die Streuung der cerebralen NIRS-Werte in allen Gruppen erkennen (s. Abbildung 9 bis Abbildung 11).



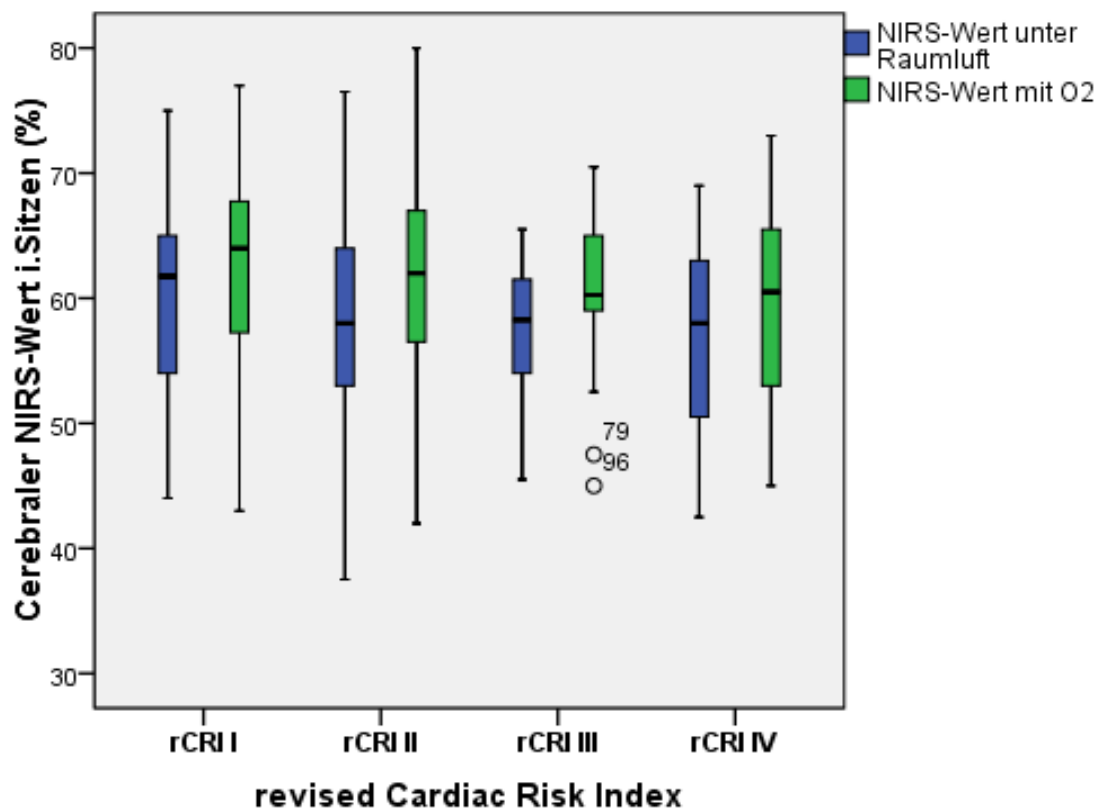
NIRS-Werte unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS-Werte mit O2 = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute; NYHA = NYHA Klasse gem. der Klassifikation der New York Heart Association

Abb. 9: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen (blau) und mit O2-Zufuhr(grün) von Patienten mit den NYHA Klassen I bis IV



NIRS-Werte unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS-Werte mit O2 = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute; MET = metabolic equivalent of task (metabolisches Äquivalent)

Abb. 10: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen (blau) und mit O2-Zufuhr (grün) von Patienten mit unterschiedlichen MET-Einstufungen der funktionellen Belastbarkeit (<1 MET; 1-4 MET; > 4–10 MET; >10 MET)



NIRS-Werte unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS-Werte mit O2 = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute; rCRI = revised Cardiac Risk Index, Indexwerte I – IV

Abb. 11: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen (blau) und mit O2-Zufuhr (grün) von Patienten mit unterschiedlichen Indexwerten des revised Cardiac Risk Index.

4.2.5. Cerebrale NIRS-Werte und Vorerkrankungen

In der BonnCORE-Studie zeigte sich, dass bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus (IDDM) signifikant niedrigere NIRS-MW als bei Nicht-Diabetikern auftraten, sowohl unter Raumluftbedingungen (55,6 % vs. 59,0 %, $p = 0,019$) als auch mit O2-Zufuhr (58,0 % vs 62,0 %, $p = 0,009$). Bei insulinpflichtigen Diabetikern ist der NIRS-MW unter Raumluftbedingungen 3,4 % und mit O2-Zufuhr 4 % niedriger als bei Nicht-Diabetikern. Die NIRS-MW in sitzender Position für Patienten mit Herzinsuffizienz und Patienten ohne Herzinsuffizienz waren nicht signifikant unterschiedlich, weder unter Raumluftbedingungen (58,0 % und 58,2 %) noch mit O2-Zufuhr (61,0 % und 60,8 %) (s. Tabelle 8a).

Die Differenz der NIRS-MW war mit 0,2 % nicht signifikant ($T = -0,149$; $p = 0,881$ bzw. $T = -0,161$; $p = 0,872$).

Auch für weitere Vorerkrankungen zeigte sich keine signifikante Differenz der NIRS-MW unter Raumlufbedingungen bzw. O₂-Zufuhr; so für die koronare Herzerkrankung ($p = 0,759$ bzw. $p = 0,683$), die arterielle Hypertonie ($p = 0,536$ bzw. $p = 0,576$), die periphere arterielle Verschlusskrankheit ($p = 0,387$ bzw. $p = 0,212$), die chronisch obstruktive Lungenerkrankung ($p = 0,359$ bzw. $p = 0,209$), die chronische Niereninsuffizienz ($p = 0,765$ bzw. $0,927$), die Leberinsuffizienz ($p = 0,803$ bzw. $p = 0,706$) oder den Z.n. Thrombose / Lungenembolie ($p = 0,136$ bzw. $p = 0,232$) (s. Tabelle 8a und Tabelle 8b).

Tab. 8a: Statistische Daten für cerebrale NIRS-Werte und verschiedene Vorerkrankungen

		koronare Herzerkrankung		Herzinsuffizienz		arterielle Hypertonie		periphere arterielle Verschlusskrankheit	
		N=126		N=126		N=126		N=126	
		keine KHK	KHK	keine HI	HI	Keine aHt	aHt	keine pAVK	pAVK
Cerebrale NIRS- Werte unter Raumluf- bedingun- gen im Sitzen (%)	Anzahl N	81	45	90	36	35	91	97	29
	Median	58,0	58,5	58,3	58,5	59,0	58,0	59,0	56,5
	Maximum	76,5	69,5	76,5	69,0	76,5	70,5	76,5	69,5
	Minimum	37,5	42,5	40,5	37,5	40,5	37,5	37,5	46,0
	Perzentil 25	53,0	54,5	53,0	53,3	51,0	53,0	53,5	52,0
	Perzentil 75	64,0	62,0	64,0	63,0	65,5	63,0	64,0	62,5
	Mittelwert	58,0	58,4	58,2	58,0	58,8	57,9	58,4	57,1
	Standard- abweichung	7,9	5,9	7,3	7,3	8,9	6,5	7,5	6,3
	T-Wert	0,31		0,15		0,62		-0,89	
	Signifikanz	0,759		0,881		0,536		0,387	
Cerebrale NIRS- Werte mit O ₂ -Zufuhr im Sitzen (%)	Anzahl N	81	45	90	36	35	91	97	29
	Median	60,5	62,0	61,3	61,8	63,5	61,5	62,0	60,0
	Maximum	80,0	73,0	80,0	74,5	80,0	75,5	80,0	72,0
	Minimum	42,0	47,5	42,0	42,0	45,0	42,0	42,0	47,5
	Perzentil 25	56,0	58,5	56,5	55,8	56,5	56,0	57,0	54,0
	Perzentil 75	67,0	65,0	66,5	65,0	67,5	65,5	67,0	62,0
	Mittelwert	60,7	61,3	61,0	60,8	61,5	60,7	61,4	59,4
	Standard- abweichung	8,5	6,0	7,7	7,7	9,2	7,0	7,9	6,6
	T-Wert	0,41		0,16		0,56		-1,26	
	Signifikanz	0,683		0,872		0,576		0,212	

N = Anzahl der Patienten; KHK = koronare Herzerkrankung; HI = Herzinsuffizienz; aHt = arterielle Hypertonie; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

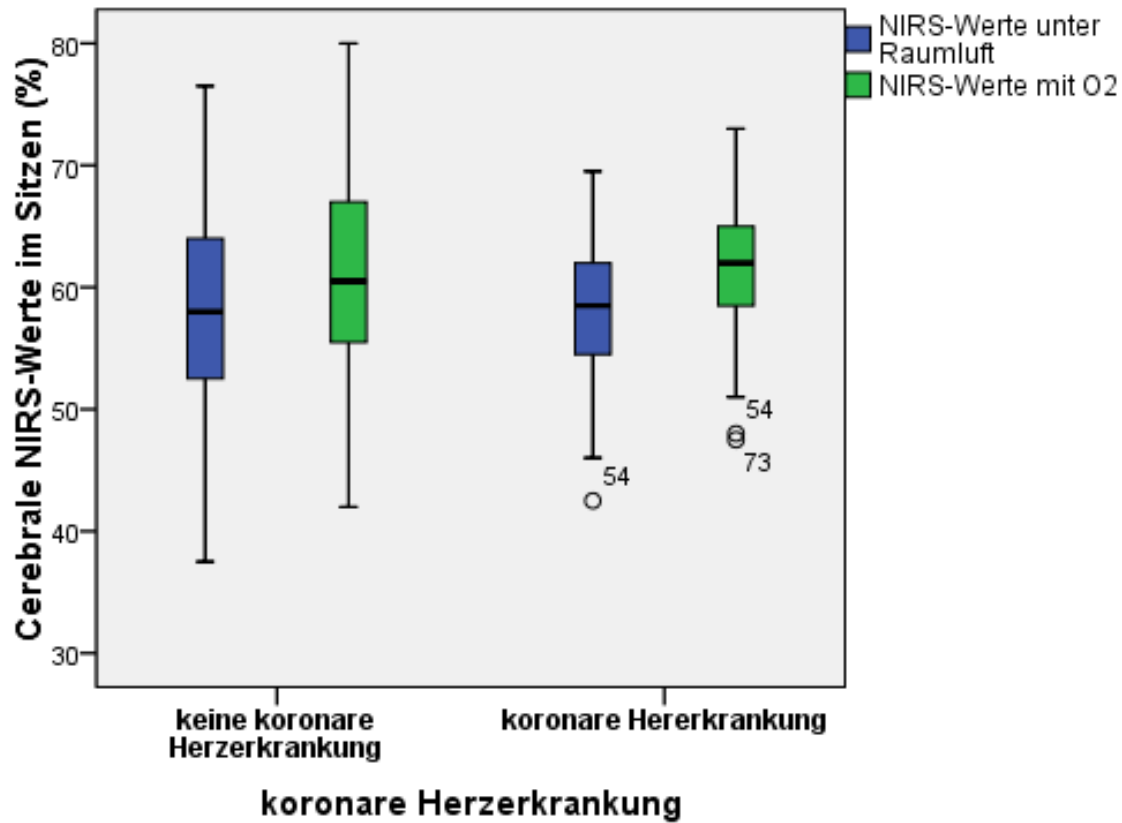
Der Test auf Normalverteilung war für die cerebralen NIRS-Werte bei allen Vorerkrankungen positiv ($p > 0,05$ im Kolmogorov–Smirnov Test und im Shapiro–Wilk Test). Mittels Levene-Test wurde die Hypothese der Varianzhomogenität in den unterschiedlichen Gruppen als haltbar bestätigt ($p > 0,05$).

Tab. 8b : Statistische Daten für cerebrale NIRS-Werte und verschiedene Vorerkrankungen

		chronisch obstruktive Lungen-erkrankung		insulinpflichtiger Diabetes mellitus		Nieren-insuffizienz		Leber-Insuffizienz		Z.n.tiefer Venenthrombose / Lungenembolie	
		N=126		N=126		N=126		N=126		N=126	
		keine COPD	COPD	kein IDDM	IDDM	keine NI	NI	keine LI	LI	keine TVT LE	TVT LE
Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen im Sitzen (%)	Anzahl N	92	34	92	34	88	38	120	6	109	17
	Median	58,0	60,0	59,0	55,5	58,3	58,3	58,3	58,5	58,5	56,0
	Maximum	76,5	69,0	76,5	67,5	76,5	69,0	76,5	68,0	76,5	69,0
	Minimum	37,5	42,5	37,5	42,5	37,5	44,0	37,5	50,0	42,5	37,5
	Perzentil 25	52,0	56,0	54,3	50,0	53,5	51,0	53,0	55,5	53,5	50,5
	Perzentil 75	63,5	63,0	64,0	62,5	63,8	63,0	63,5	62,5	63,5	62,5
	Mittelwert	57,7	59,1	59,0	55,6	58,2	57,8	58,1	58,8	58,5	55,7
	Standardabweichung	7,6	6,2	6,9	7,7	7,5	6,8	7,3	6,1	6,9	9,1
	T-Wert	0,92		-2,37		-0,30		0,25		-1,50	
	Signifikanz	0,359		0,019		0,765		0,803		0,136	
Cerebrale NIRS-Werte mit O2-Zufuhr im Sitzen (%)	Anzahl N	92	34	92	34	88	38	120	6	109	17
	Median	60,5	62,8	62,0	58,0	62,0	59,8	61,3	63,3	62,0	60,0
	Maximum	80,0	74,5	80,0	73,0	80,0	74,5	80,0	69,0	80,0	74,5
	Minimum	42,0	42,0	42,0	42,0	42,0	45,0	42,0	52,5	42,0	42,0
	Perzentil 25	55,3	59,0	58,5	51,5	56,5	56,0	56,3	58,5	57,0	53,0
	Perzentil 75	66,3	66,5	67,0	65,5	66,8	65,5	66,5	66,0	66,5	66,0
	Mittelwert	60,4	62,3	62,0	58,0	61,0	60,8	60,9	62,1	61,2	58,9
	Standardabweichung	8,0	6,6	7,0	8,6	7,9	7,3	7,8	5,9	7,4	8,9
	T-Wert	1,26		-2,65		-0,09		0,38		-1,20	
	Signifikanz	0,209		0,009		0,927		0,706		0,232	

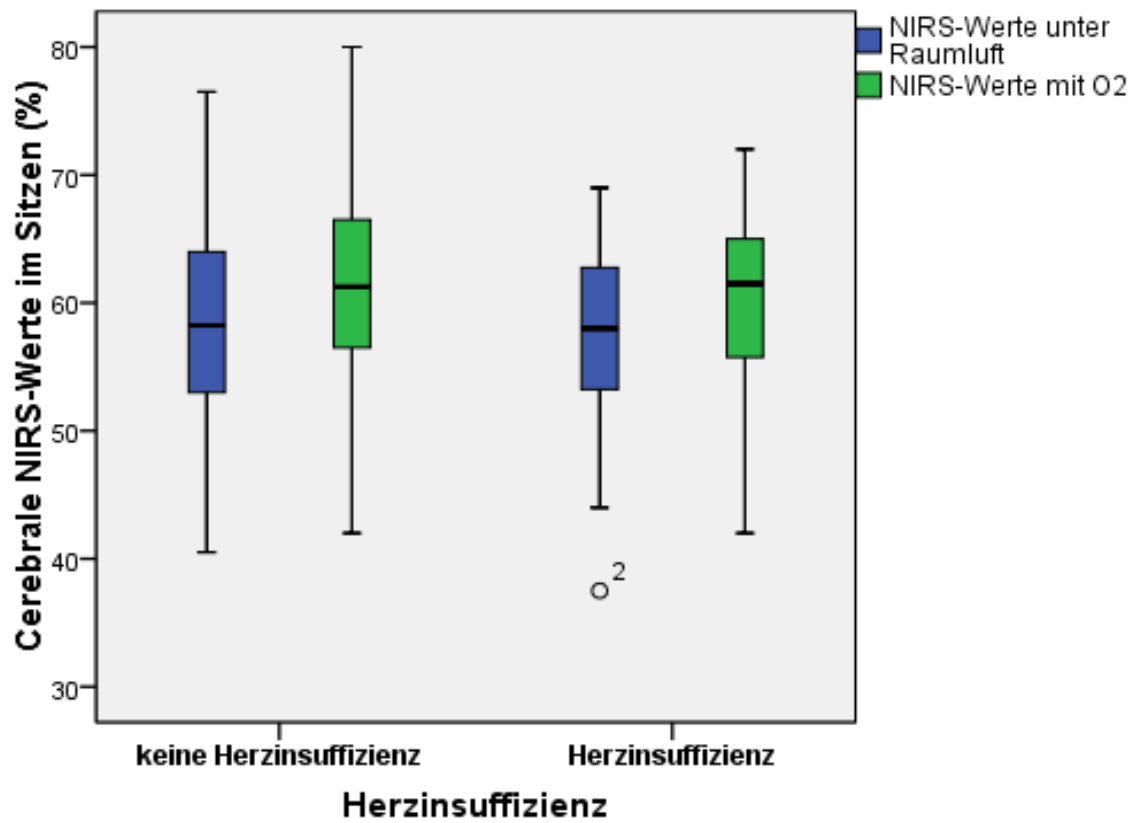
N = Anzahl der Patienten; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; IDDM = insulinpflichtiger Diabetes mellitus; NI = Niereninsuffizienz; LI = Leberinsuffizienz; TVT = tiefe Beinvenenthrombose; LE = Lungenembolie

Die nachfolgenden Boxplots-Abbildungen veranschaulichen die Ergebnisse und lassen die Streuung der cerebralen NIRS-Werte (Abstand von Maximum bis Minimum) in allen Gruppen erkennen (s. Abbildungen 12 -20).



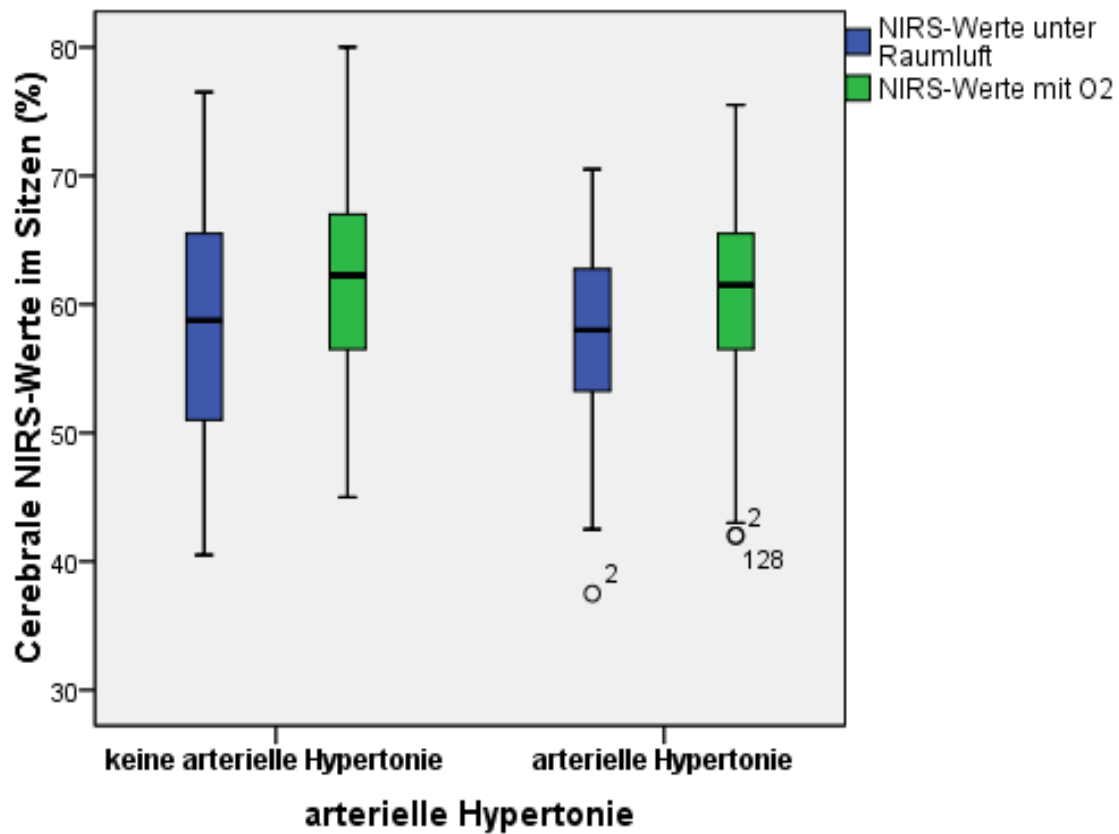
NIRS-Werte unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS-Werte mit O2 = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute;

Abb. 12: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen (blau) und mit O2-Zufuhr (grün) von Patienten ohne und mit koronarer Herzerkrankung



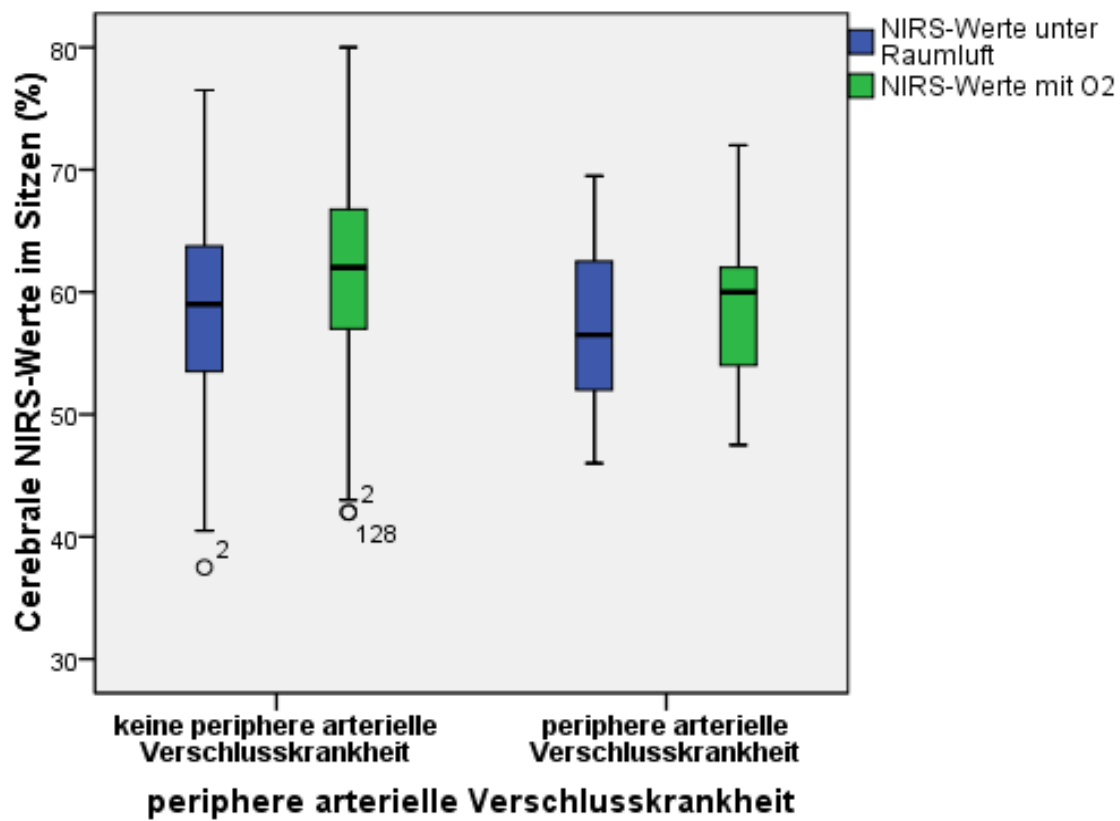
NIRS-Werte unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS-Werte mit O₂ = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O₂ / Minute;

Abb. 13: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen (blau) und mit O₂-Zufuhr (grün) von Patienten ohne und mit Herzinsuffizienz



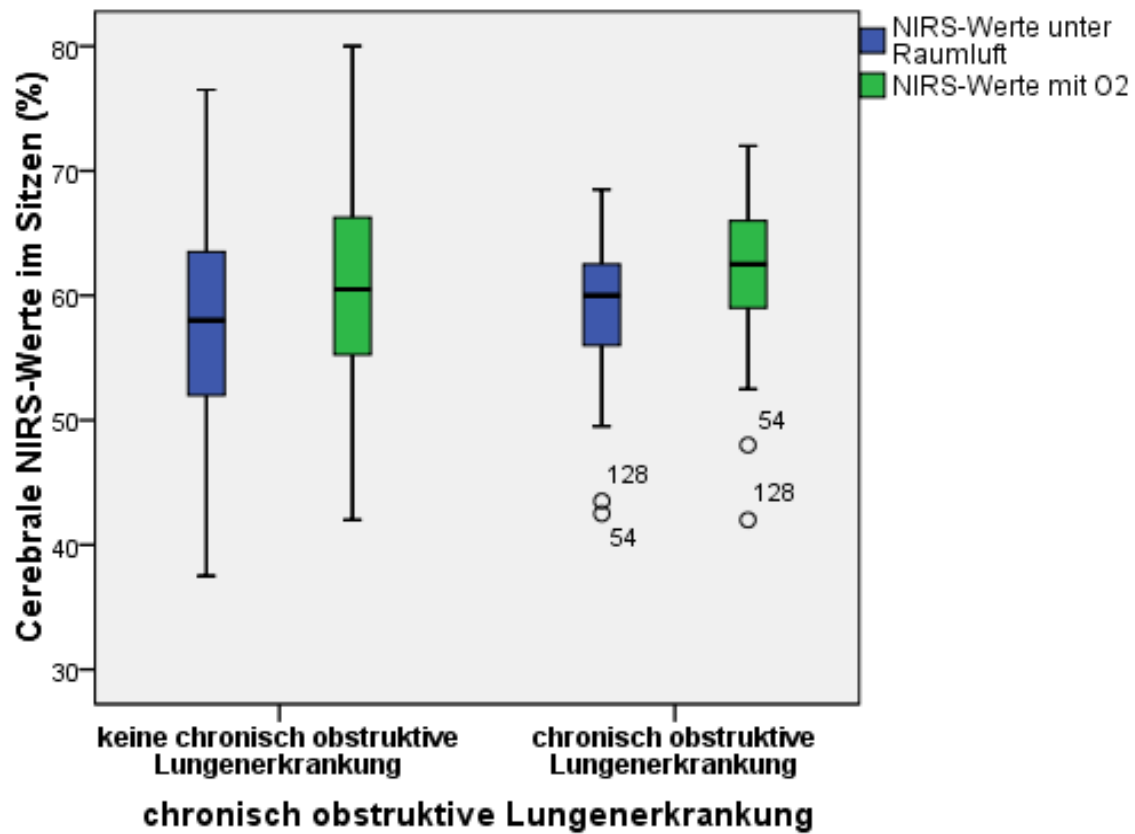
NIRS-Werte unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS-Werte mit O2 = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute;

Abb. 14: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen (blau) und mit O2-Zufuhr (grün) von Patienten ohne und mit arterieller Hypertonie



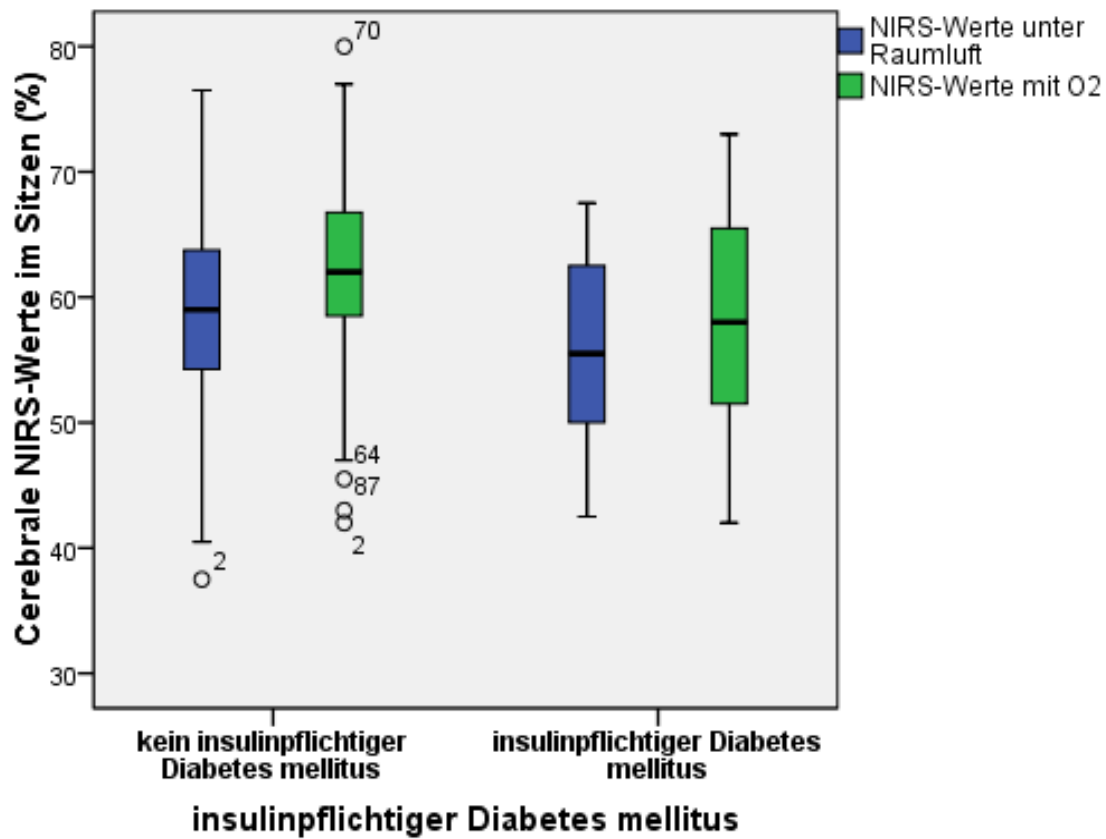
NIRS-Werte unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS-Werte mit O2 = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute;

Abb. 15: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen (blau) und mit O2-Zufuhr (grün) von Patienten ohne und mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit



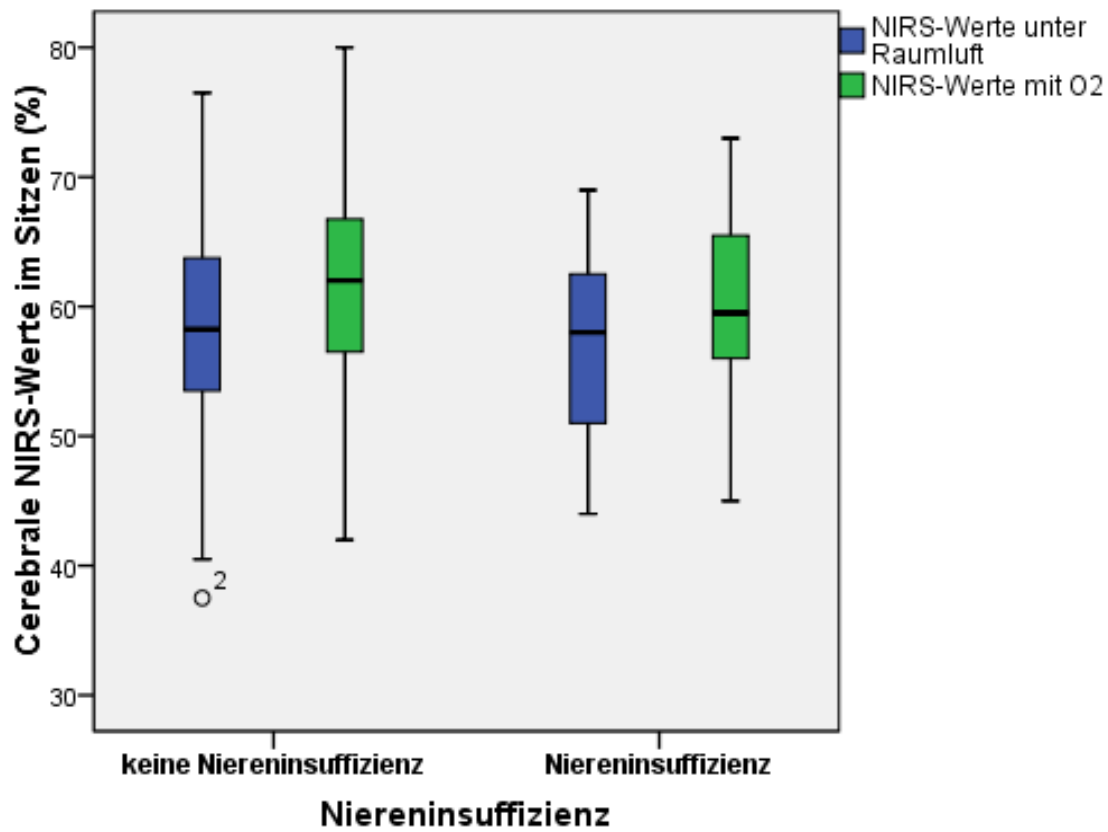
NIRS-Werte unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS-Werte mit O2 = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute;

Abb. 16: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen (blau) und mit O2-Zufuhr (grün) von Patienten ohne und mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung



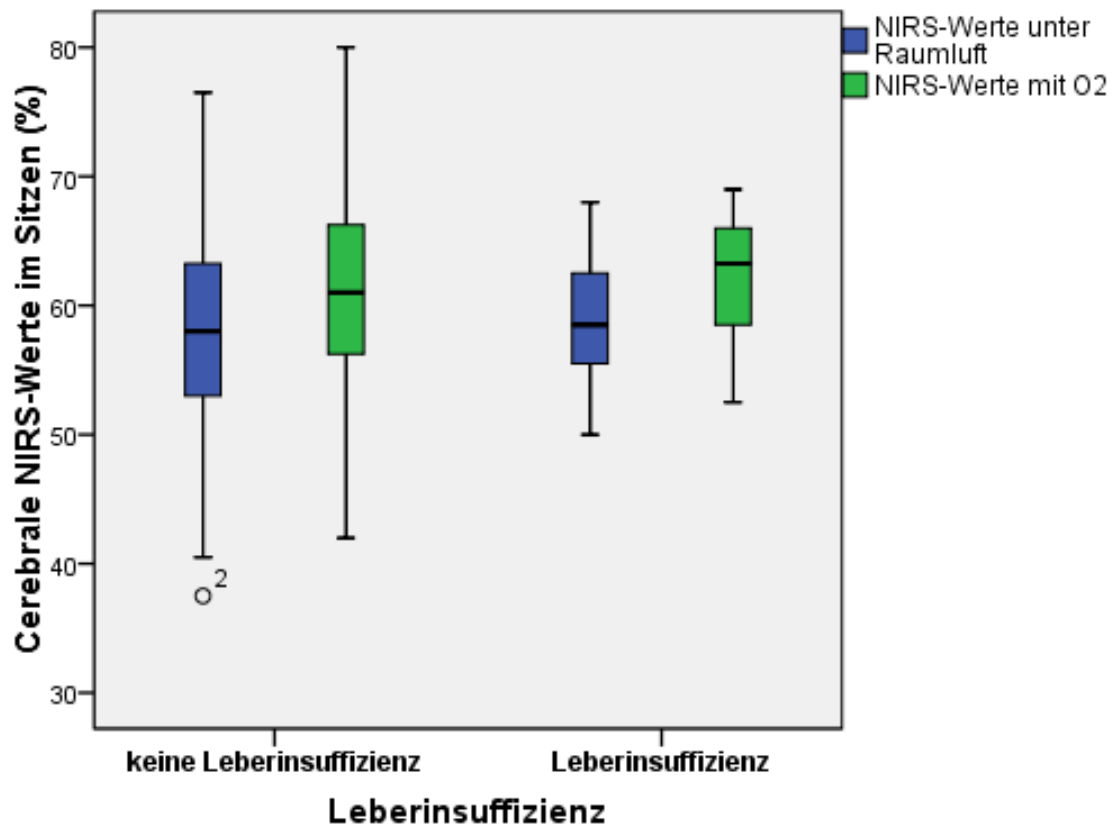
NIRS-Werte unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS-Werte mit O2 = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute;

Abb. 17: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen (blau) und mit O2-Zufuhr (grün) von Patienten ohne und mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus



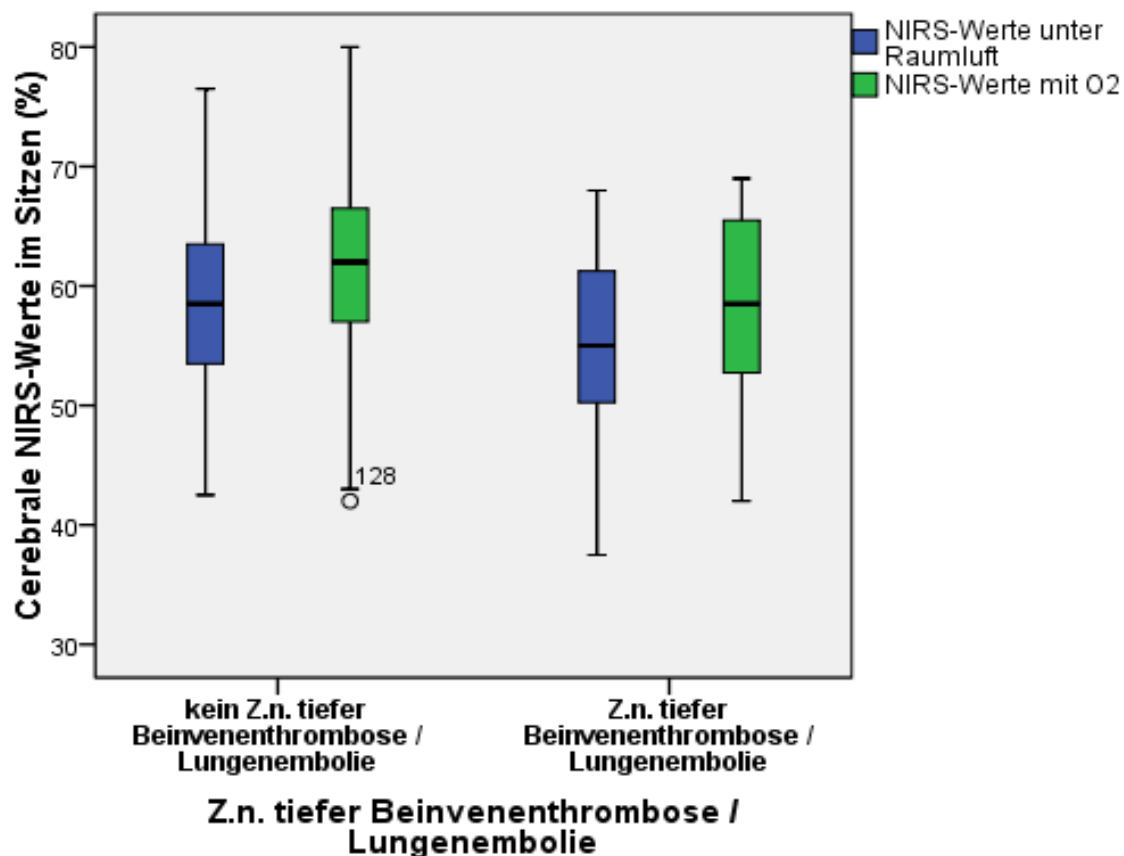
NIRS-Werte unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS-Werte mit O₂ = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O₂ / Minute;

Abb. 18: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen (blau) und mit O₂-Zufuhr (grün) von Patienten ohne und mit chronischer Niereninsuffizienz



NIRS-Werte unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS-Werte mit O2 = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute;

Abb. 19: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen (blau) und mit O2-Zufuhr (grün) von Patienten ohne und mit Leberinsuffizienz



NIRS-Werte unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS-Werte mit O2 = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute;

Abb. 20: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen (blau) und mit O2-Zufuhr (grün) von Patienten ohne und mit Z.n. Tiefer Venenthrombose / Lungenembolie

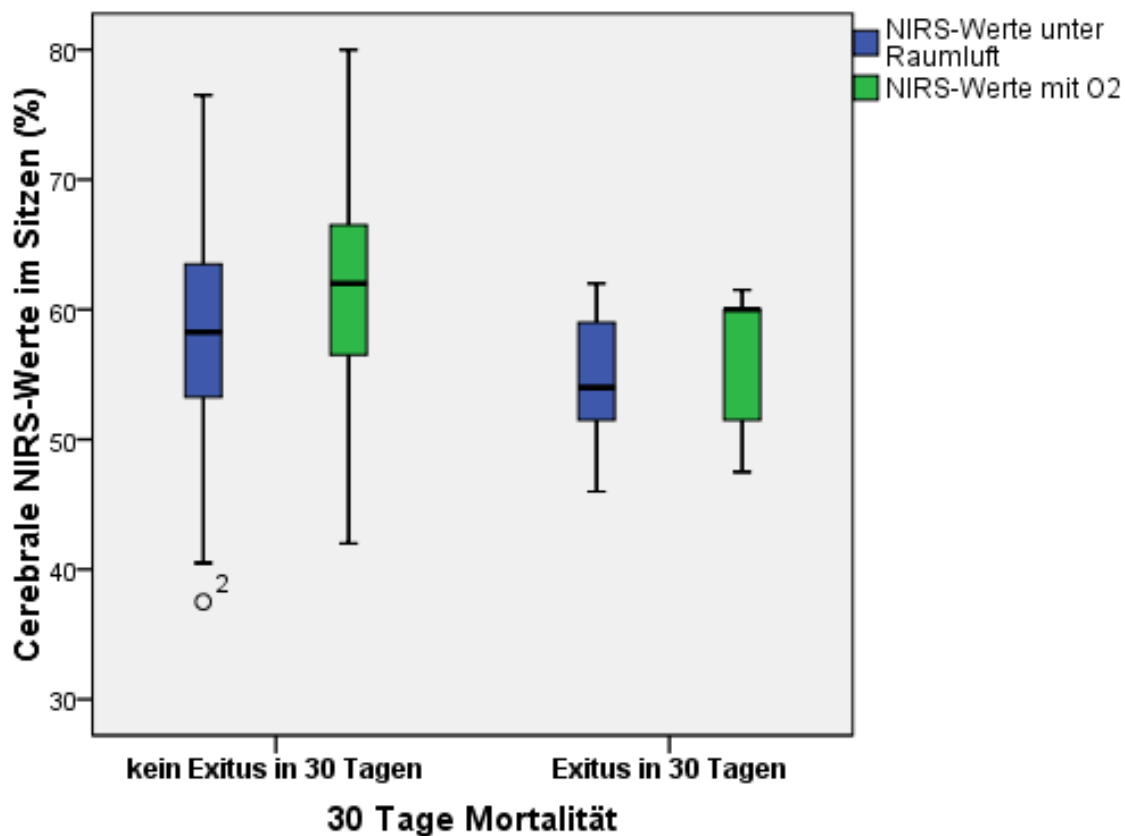
4.2.6. Cerebrale NIRS-Werte und postoperative Mortalität und Morbidität

Zwischen dem NIRS-MW von Verstorbenen und dem NIRS-MW von Überlebenden traten keine signifikanten Unterschiede auf. Anhand binär logistischer Regression konnte der Einfluss der unabhängigen Variable „NIRS-Wert im Sitzen“ auf ein Versterben innerhalb von 30 Tagen postoperativ (30-Tage Mortalität) als nicht signifikant abgeschätzt werden, sowohl unter Raumluftbedingungen ($p=0,640$) als auch mit O2-Zufuhr ($p=0,542$). Zudem zeigen die cerebralen NIRS-Werte eine breite Streuung zwischen minimalem NIRS-Wert und maximalem NIRS-Wert für die 30-Tage Mortalität, veranschaulicht anhand der Boxplots (s. Tabelle 9 und Abbildung 21).

Tab. 9: Statistische Daten für cerebrale NIRS-Werte in Abhängigkeit von der 30-Tage Mortalität und den Endpunkten der postoperativen Morbidität

		Aufnahme auf die Intensivstation		akuter Myokard- Infarkt		akute respirato- rische Insuffizienz		akutes Nieren- versagen		Sepsis		30-Tage Mortalität	
		N=126		N=126		N=126		N=126		N=126		N=126	
		Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	kein Exitus in 30 Tagen	Exitus in 30 Tagen
Cerebrale NIRS- Werte unter Raumluf- t im Sitzen (%)	Anzahl	33	93	118	8	96	30	111	15	111	15	120	6
	Median	60,5	58,0	58,5	57,8	59,3	57,5	58,0	59,0	58,5	57,5	58,3	56,5
	Maximum	75,0	76,5	76,5	66,0	76,5	69,0	76,5	69,0	76,5	69,0	76,5	69,0
	Minimum	43,5	37,5	37,5	46,0	40,5	37,5	37,5	46,0	42,5	37,5	37,5	46,0
	Perzentil 25	54,0	53,0	53,0	53,0	53,3	52,0	53,0	53,5	53,0	50,5	53,3	51,5
	Perzentil 75	64,0	62,5	63,5	60,8	64,0	60,0	64,0	62,0	64,0	61,5	63,5	62,0
	Mittelwert	59,4	57,7	58,2	56,9	58,7	56,3	58,2	57,7	58,4	55,8	58,2	56,9
	Standard- abweichung	7,6	7,1	7,3	6,2	7,3	7,0	7,4	6,0	7,0	8,5	7,2	8,2
Cerebrale NIRS- Werte mit O2 im Sitzen (%)	Anzahl	33	93	118	8	96	30	111	15	111	15	120	6
	Median	65,0	60,0	61,3	62,3	62,0	59,0	61,5	61,5	61,5	60,0	62,0	60,0
	Maximum	77,0	80,0	80,0	70,0	80,0	74,5	80,0	74,5	80,0	74,5	80,0	74,5
	Minimum	42,0	42,0	42,0	47,5	42,0	42,0	42,0	47,5	42,0	42,0	42,0	47,5
	Perzentil 25	59,0	56,0	56,5	54,8	57,5	54,0	56,0	57,0	56,0	56,5	56,5	51,5
	Perzentil 75	68,0	65,5	66,5	64,5	67,0	64,5	67,0	64,5	67,0	65,5	66,5	61,5
	Mittelwert	62,1	60,5	61,0	60,1	61,5	59,1	60,9	60,9	61,1	59,6	61,0	59,2
	Standard- abweichung	8,7	7,3	7,7	7,4	7,7	7,3	7,8	6,4	7,6	8,4	7,6	9,3

Der Test auf Normalverteilung war für NIRS-Werte bei 30-Tage Mortalität und den Endpunkten der postoperativen Morbidität positiv ($p > 0,05$ im Kolmogorov–Smirnov Test und im Shapiro–Wilk Test). Mittels Levene-Test wurde die Hypothese der Varianzhomogenität in den unterschiedlichen Gruppen als haltbar bestätigt ($p > 0,05$).

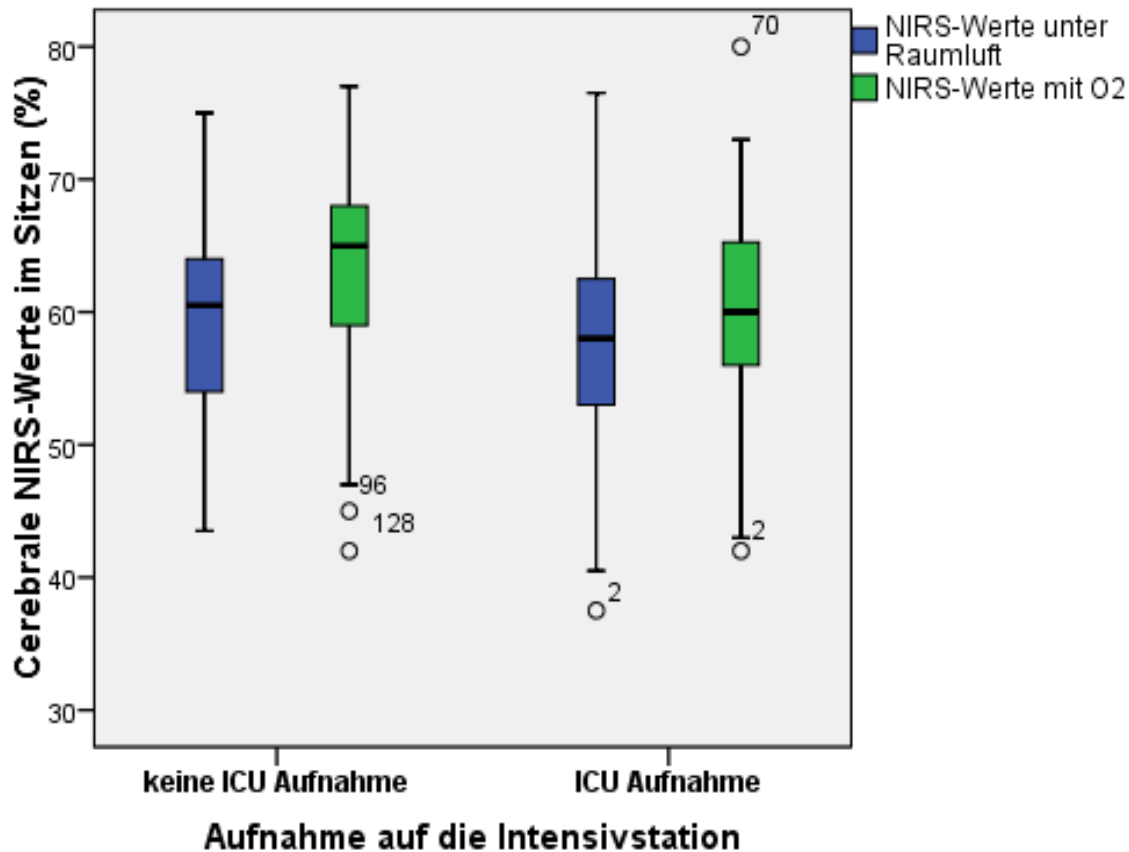


NIRS-Werte unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS-Werte mit O2 = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute; kein Exitus in 30 Tagen = Überlebende Patienten innerhalb von 30 Tagen postoperativ; Exitus in 30 Tagen = Verstorbene Patienten innerhalb von 30 Tagen postoperativ

Abb. 21: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen (blau) und mit O2-Zufuhr (grün) der 30 Tage überlebenden Patientengruppe (kein Exitus in 30 Tagen postoperativ) und der Patientengruppe, die innerhalb von 30 Tagen verstarb (Exitus in 30 Tagen postoperativ)

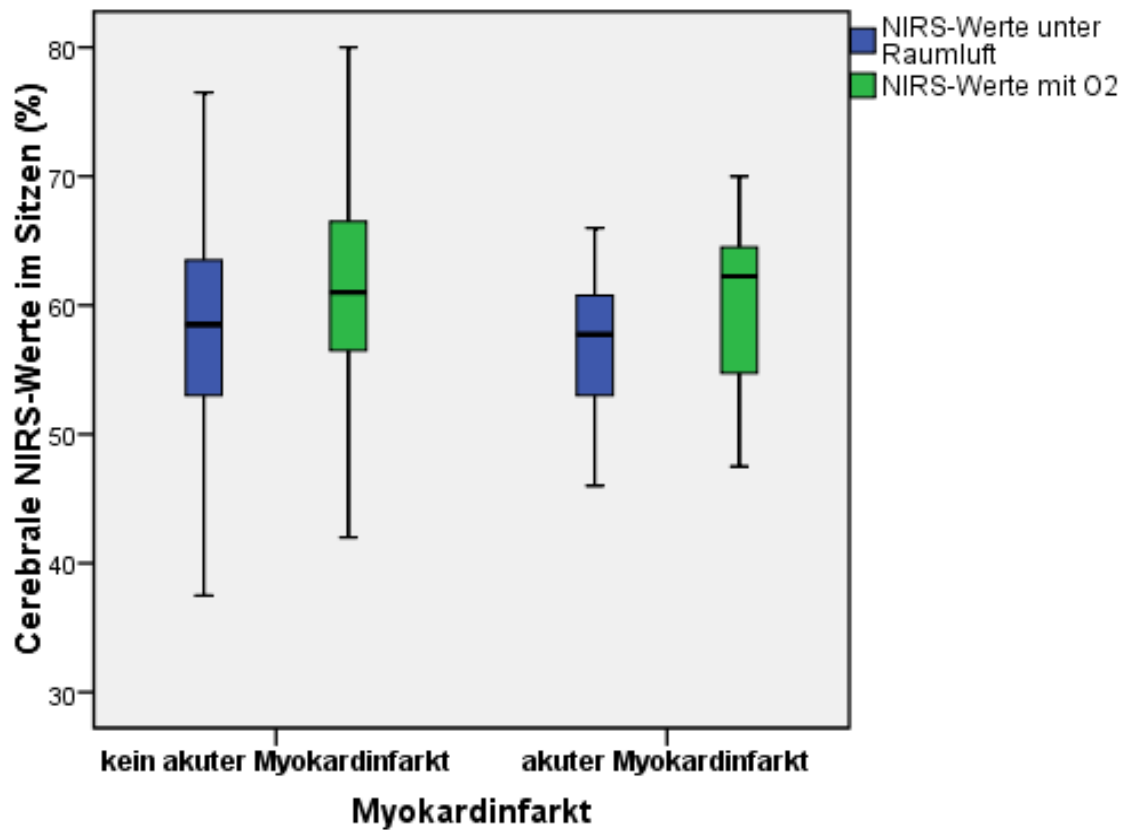
Anhand binär logistischer Regression konnte der Einfluss der Variablen cerebraler NIRS-Wert im Sitzen sowohl unter Raumluftbedingungen als auch mit O2-Zufuhr auf das Eintreten von Endpunkten der postoperativen Morbidität als nicht signifikant abgeschätzt werden; i.e. sind dies Aufnahme auf die Intensivstation ($p=0,409$ bzw. $p=0,621$), Myokardinfarkt ($p=0,524$ bzw. $p=0,607$), akute respiratorische Insuffizienz ($p=0,582$ bzw. $p=0,926$), akutes Nierenversagen ($p=0,480$ bzw. $p=0,506$) und Sepsis ($p=0,043$

bzw. $p = 0,081$). Die cerebralen NIRS-Werte zeigen bezüglich der Endpunkte der postoperativen Morbidität eine breite Streuung zwischen minimalem NIRS-Wert und maximalem NIRS-Wert (s. Tabelle 10 und Abbildungen 22 - 26).



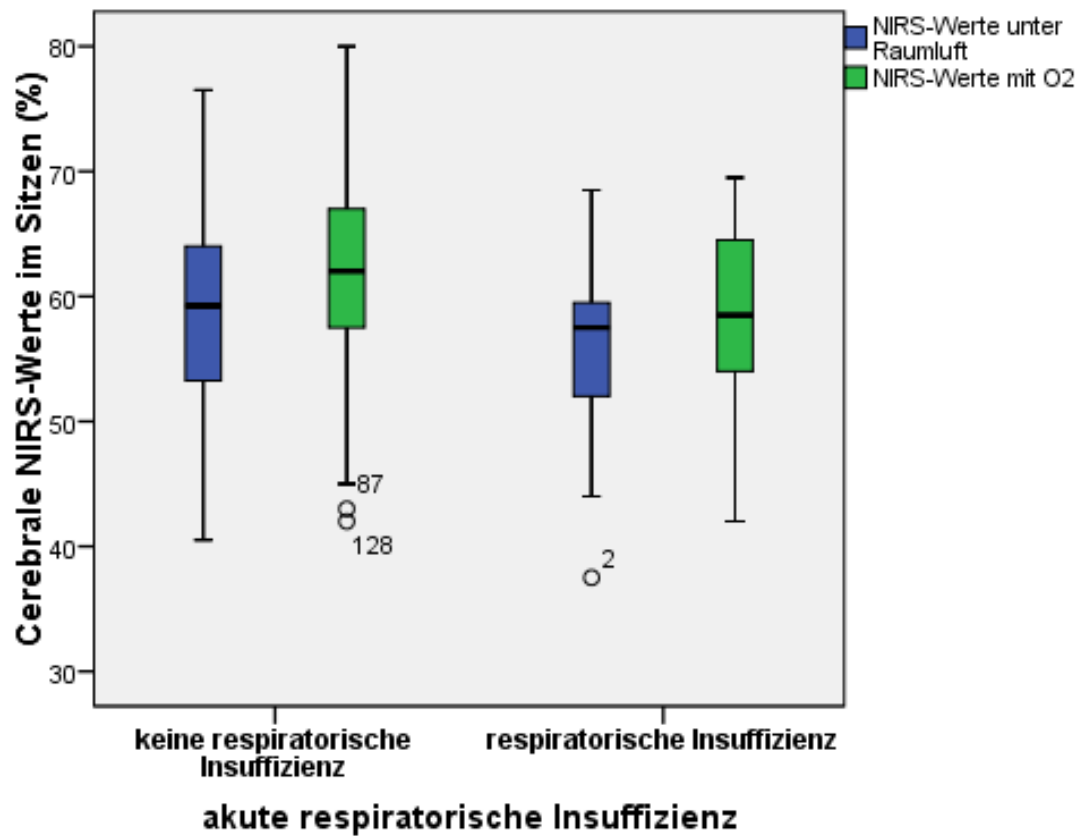
NIRS-Werte unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS-Werte mit O2 = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute; ICU Aufnahme = postoperative Aufnahme auf die Intensivstation

Abb. 22: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen (blau) und mit O2-Zufuhr (grün) der Patienten ohne und mit Aufnahme auf die Intensivstation (ICU)



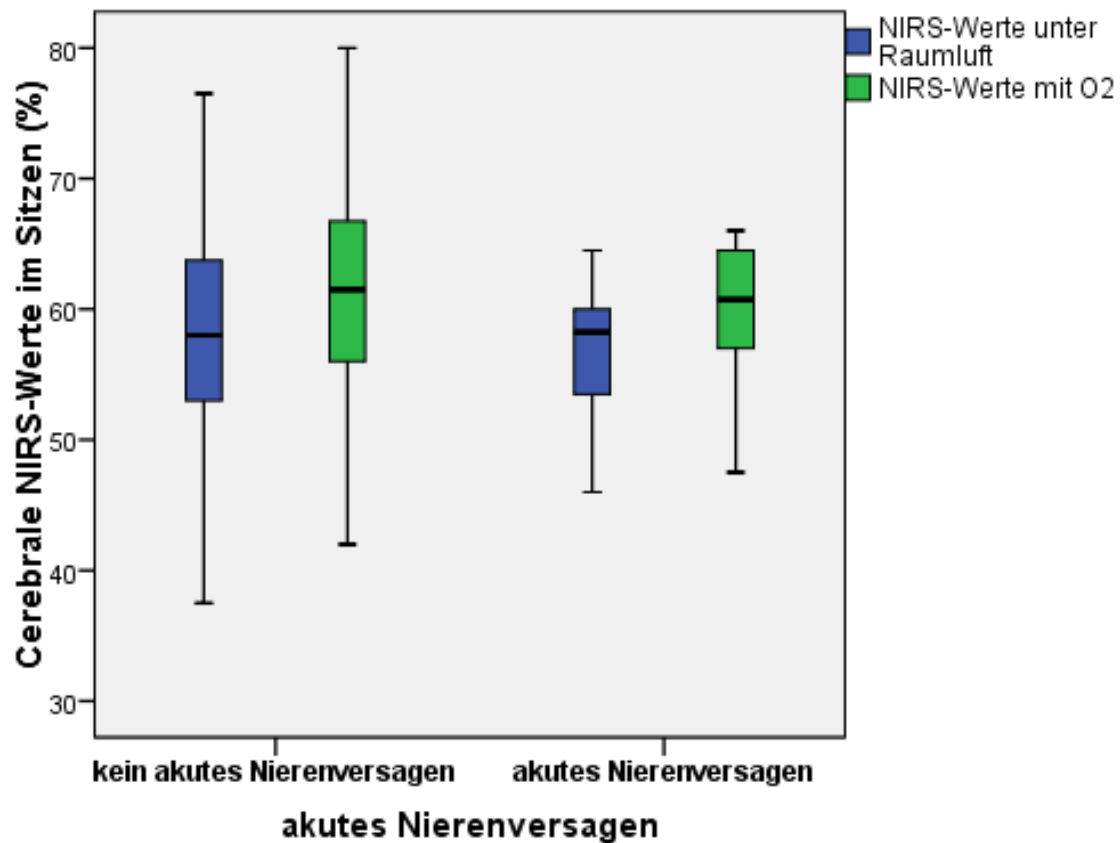
NIRS-Werte unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS-Werte mit O2 = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute; kein akuter Myokardinfarkt = Patienten ohne postoperativen akuten Myokardinfarkt; akuter Myokardinfarkt = Patienten mit postoperativem akutem Myokardinfarkt

Abb. 23: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen (blau) und mit O2-Zufuhr (grün) der Patienten ohne und mit postoperativem akutem Myokardinfarkt



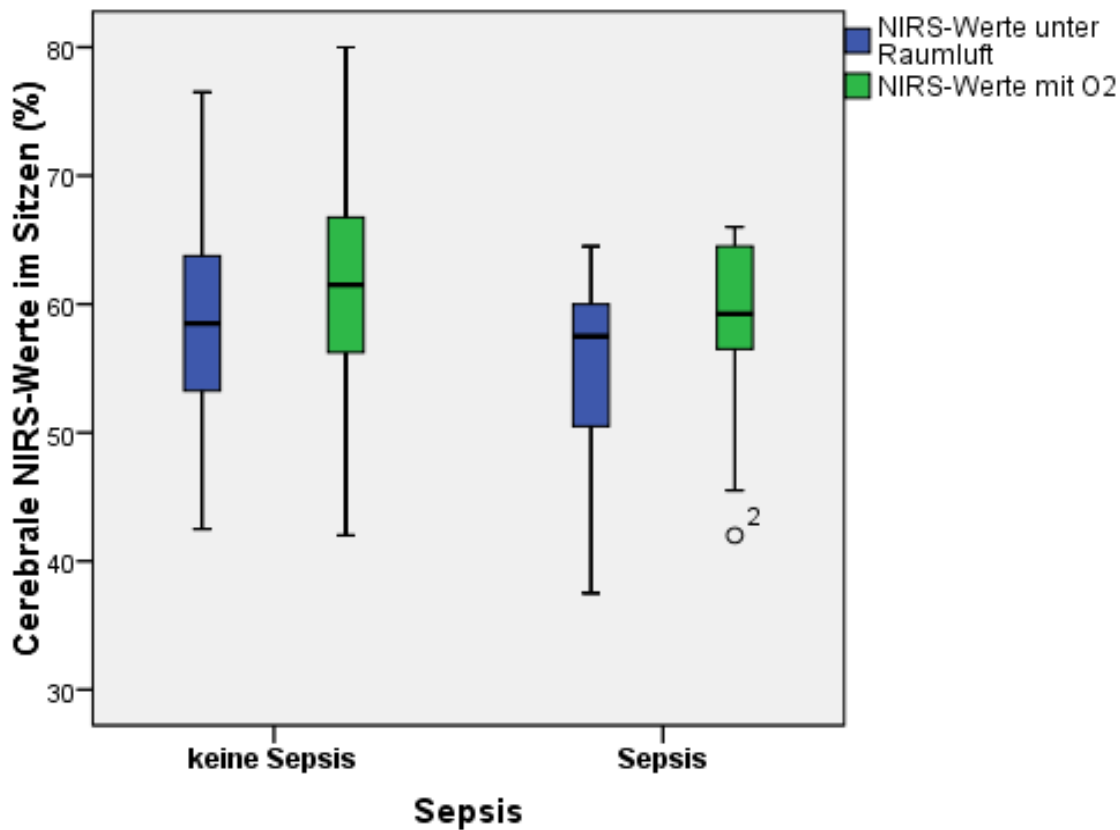
NIRS-Werte unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS-Werte mit O2 = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute; keine respiratorische Insuffizienz = Patienten ohne postoperative respiratorische Insuffizienz; respiratorische Insuffizienz = Patienten mit postoperativer respiratorischer Insuffizienz

Abb. 24: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen (blau) und mit O2-Zufuhr (grün) der Patienten ohne und mit postoperativer akuter respiratorischer Insuffizienz



NIRS-Werte unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS-Werte mit O2 = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute; kein akutes Nierenversagen = Patienten ohne postoperatives akutes Nierenversagen; akutes Nierenversagen = Patienten mit postoperativem akutem Nierenversagen

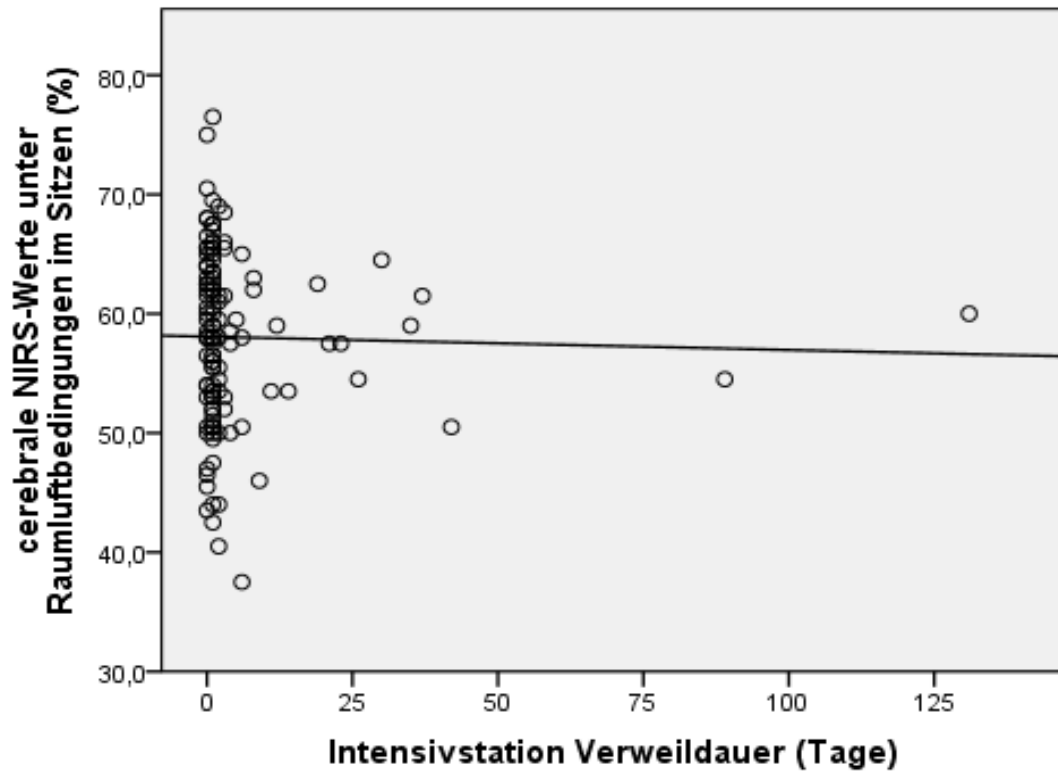
Abb. 25: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen (blau) und mit O2-Zufuhr (grün) der Patienten ohne und mit postoperativem akutem Nierenversagen



NIRS-Werte unter Raumluft = cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen; NIRS-Werte mit O2 = cerebrale NIRS-Werte mit Zufuhr von 2 Liter O2 / Minute; keine Sepsis = Patienten ohne postoperative Sepsis; Sepsis= Patienten mit postoperativer Sepsis

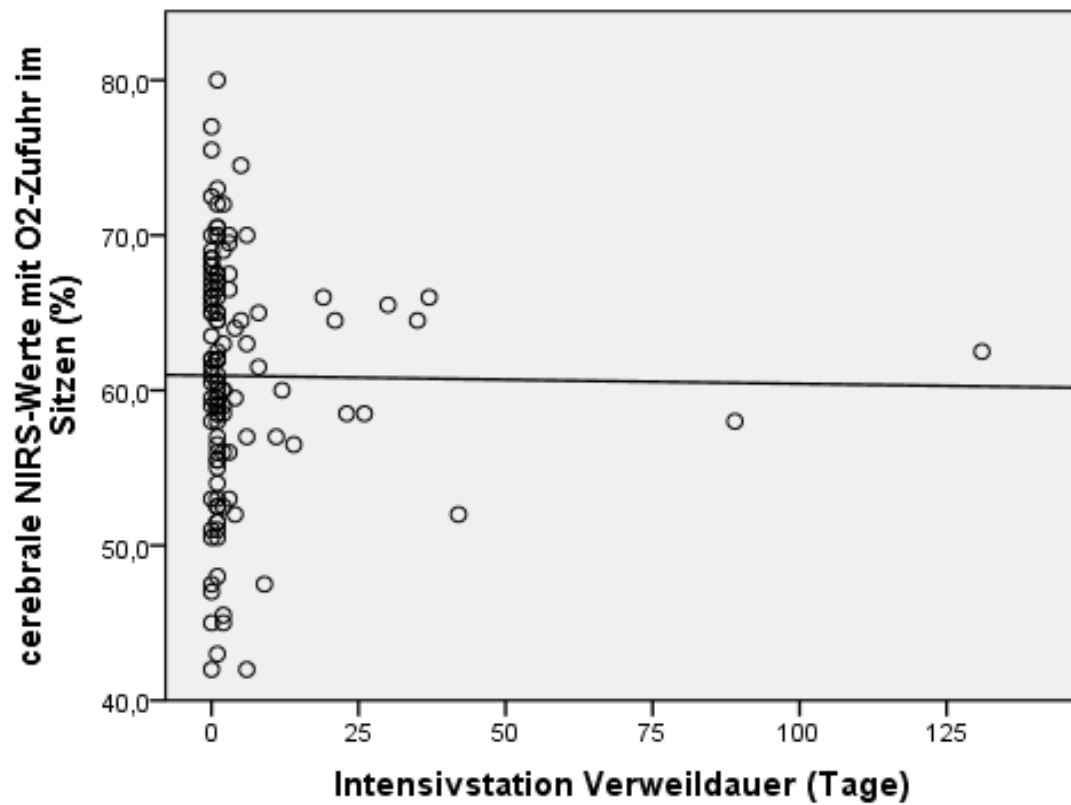
Abb. 26: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen (blau) und mit O2-Zufuhr (grün) der Patienten ohne und mit postoperativer Sepsis

Die cerebralen NIRS-Werte im Sitzen unter Raumluftbedingungen bzw. mit Zufuhr von zwei Liter O2/ Minute korrelieren nicht mit den kontinuierlichen Endpunkten der postoperativen Morbidität, d.h. Verweildauer auf der Intensivstation in Tagen ($p = -0,113$, $p = 0,208$ bzw. $p = -0,105$, $p = 0,243$) und Beatmungsdauer in Stunden ($p = -0,088$, $p = 0,332$ bzw. $p = -0,084$, $p = 0,352$). In den Scatterplot-Diagrammen lässt sich bei beiden Variablen eine ungeordnete Punktwolke mit starker Streuung der cerebralen NIRS-Werte erkennen (s. Abbildungen 27 bis 30).



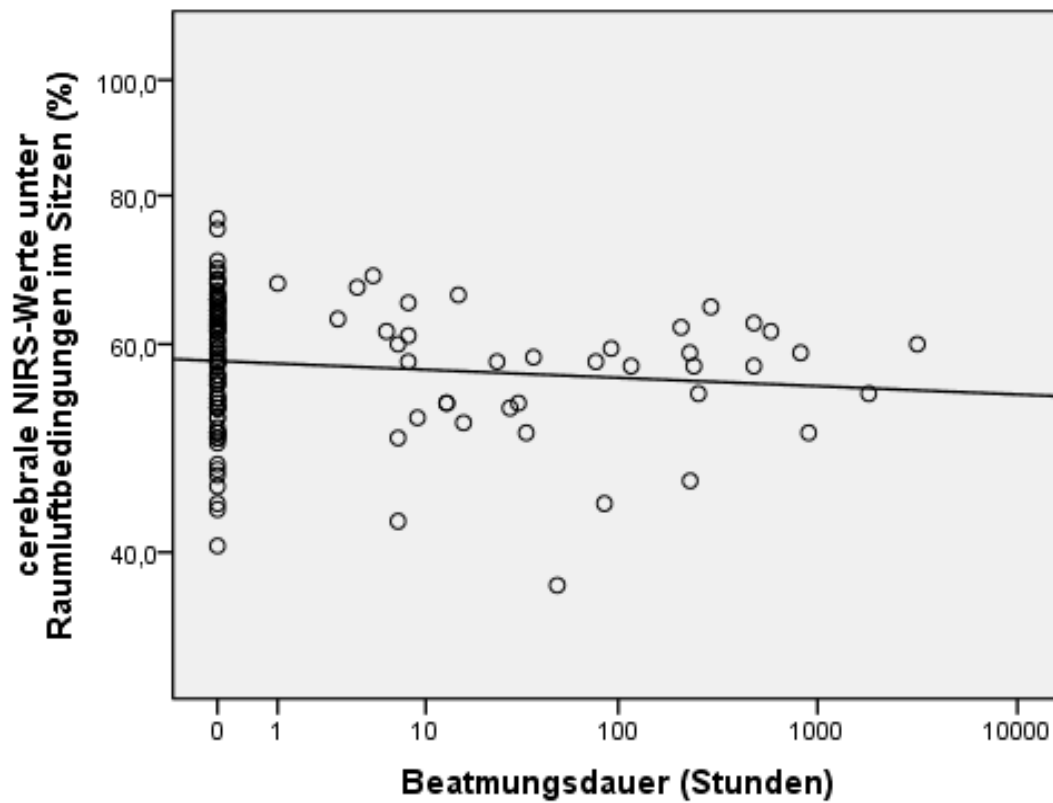
Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen im Sitzen = präoperativ erfasste cerebrale NIRS-Werte von Patienten in sitzender Position unter Raumluftbedingungen

Abb. 27: Cerebrale NIRS-Werte im Sitzen (in %) unter Raumluftbedingungen in Abhängigkeit von der Verweildauer auf der Intensivstation (in Tagen)



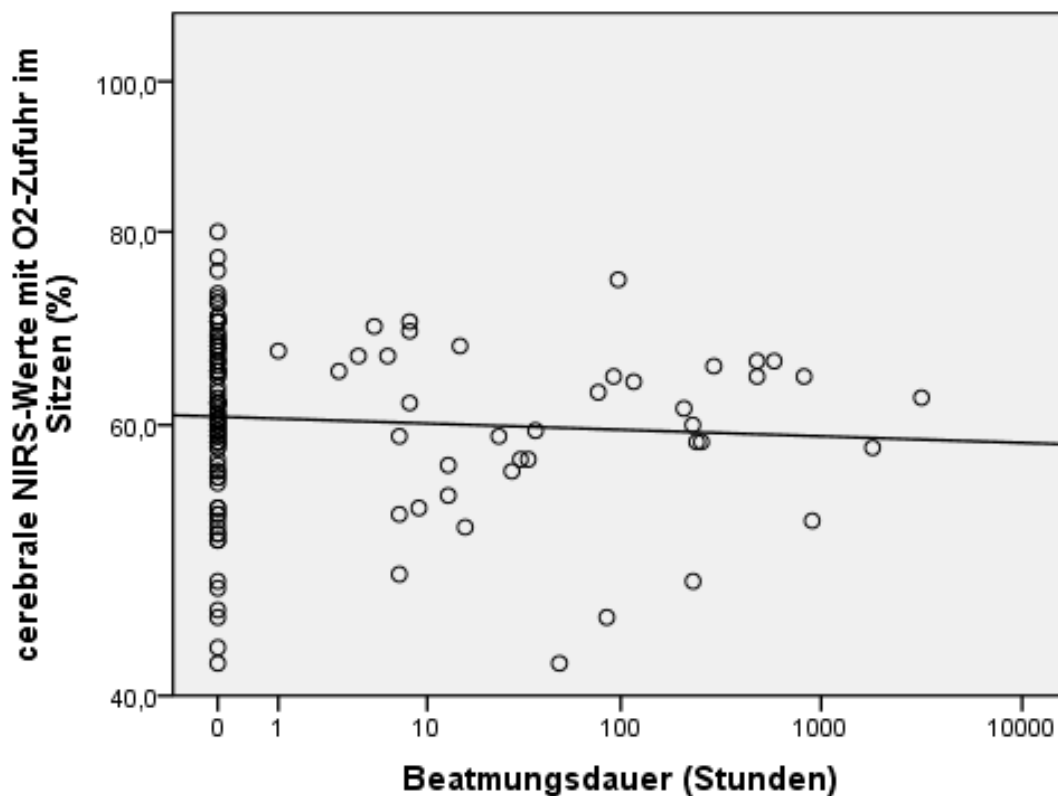
Cerebrale NIRS-Werte mit O₂-Zufuhr im Sitzen = präoperativ erfasste cerebrale NIRS-Werte von Patienten in sitzender Position mit Zufuhr von 2 Liter O₂ / Minute

Abb. 28: Cerebrale NIRS-Werte im Sitzen (in %) mit O₂-Zufuhr in Abhängigkeit von der Verweildauer auf der Intensivstation in Tagen



NIRS-Werte unter Raumlufbedingungen im Sitzen = präoperativ erfasste cerebrale NIRS-Werte von Patienten in sitzender Position unter Raumlufbedingungen

Abb. 29: Cerebrale NIRS-Werte im Sitzen unter Raumlufbedingungen in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer

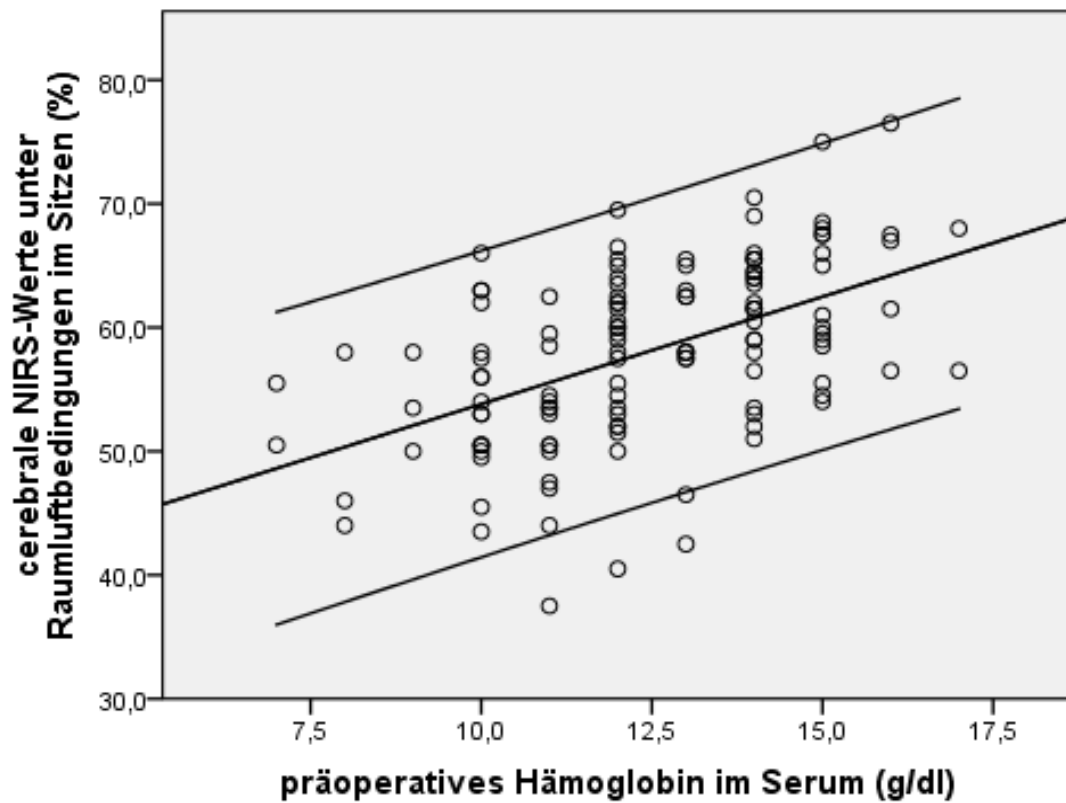


Cerebrale NIRS-Werte mit O₂-Zufuhr im Sitzen = präoperativ erfasste cerebrale NIRS-Werte von Patienten in sitzender Position mit Zufuhr von 2 Liter O₂ / Minute

Abb. 30: Cerebrale NIRS-Werte im Sitzen mit O₂-Zufuhr in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer

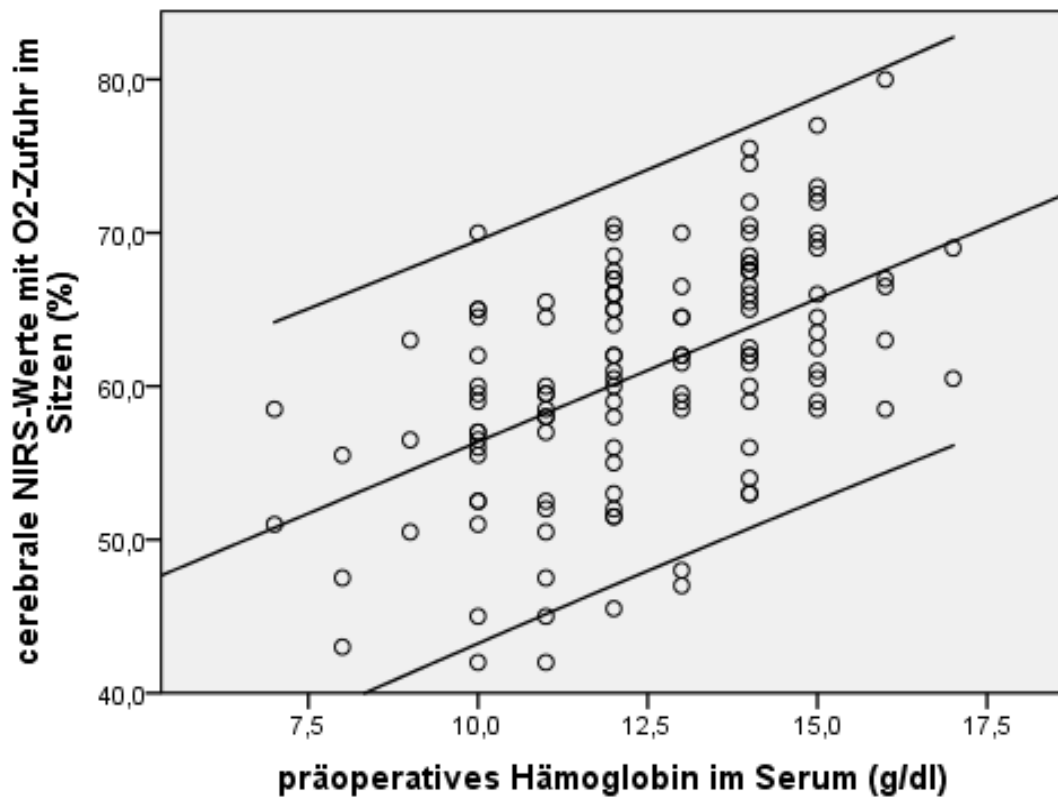
4.2.7. Cerebrale NIRS-Werte und Hämoglobin-Wert

Die cerebralen NIRS-Werte im Sitzen und der präoperative Hämoglobin-Wert im Serum weisen eine starke lineare Korrelation auf, sowohl unter Raumluftbedingungen ($r = 0,514$, $p < 0,01$) als auch mit O₂-Zufuhr ($r = 0,518$; $p < 0,01$). Die Scatterplot Diagramme zeigen eine Punktwolke mit Ausrichtung und eine Ausgleichsgerade, wobei die cerebralen NIRS-Werte mit grösseren Hb-Werten ansteigen (s. Abbildungen 29 und 30).



Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluftbedingungen im Sitzen = präoperativ erfasste cerebrale NIRS-Werte von Patienten in sitzender Position unter Raumluftbedingungen

Abb. 31: Cerebrale NIRS-Werte im Sitzen unter Raumluftbedingungen in Abhängigkeit vom Hämoglobingehalt im Serum



Cerebrale NIRS-Werte mit O₂-Zufuhr im Sitzen = präoperativ erfasste cerebrale NIRS-Werte von Patienten in sitzender Position mit Zufuhr von 2 Liter O₂ / Minute

Abb. 32: Cerebrale NIRS-Werte im Sitzen mit O₂-Zufuhr in Abhängigkeit vom Hämoglobingehalt im Serum

5. Diskussion

Präoperative Risikostratifizierung

Die präoperative Risikostratifizierung bei Patienten für nicht-kardiochirurgische Operationen gewinnt zunehmend an Bedeutung, da der Anteil älterer Patienten (Alter ≥ 70 Jahre) an der Gesamtheit aller Patienten mit chirurgischen Interventionen zunimmt (Ferguson et al., 2002). Dies liegt einerseits am demographischen Wandel, d.h. der Anteil älterer Menschen wird in den nächsten 20 Jahren voraussichtlich um ca. 50 % steigen; andererseits benötigen ältere Patienten viermal häufiger chirurgische Interventionen als die restliche Population (Naughton und Feneck, 2007). Ältere Patienten zeigen mehr kardiale Komorbiditäten, wie z.B. koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen oder Herzrhythmusstörungen, sowie pulmonale und renale Komorbiditäten. Darüberhinaus steigt die Anzahl der Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, wie z.B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen. Für die präoperative Einschätzung ist die funktionelle Belastbarkeit (FB) von Bedeutung, da sie mit der kardiopulmonalen Reserve und somit auch mit der perioperativen Mortalität korreliert. Wünschenswert wären daher eine objektive, in der Anästhesieambulanz leicht verfügbare, nicht-invasive Messung dieser Größe.

Die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology und der European Society of Anesthesiology für die kardiovaskuläre Evaluation und das Management von Patienten vor nicht-kardiochirurgischen Eingriffen beinhalten einen 7-stufigen Entscheidungsalgorithmus. Nach Bestimmung der OP-Priorität (Stufe 1) und der Erfassung akuter kardialer Probleme (Stufe 2) wird das operative Risiko für kardiale Komplikationen abgeschätzt, und es findet eine Einteilung der operativen Eingriffe in Risikoklassen (geringes, moderates oder hohes operatives Risiko) statt (Stufe 3). Für Patientengruppen mit einem moderaten oder einem hohen operativen Risiko erfolgt anschliessend die Erfassung der FB als erster Baustein des patientenseitigen kardiopulmonalen Risikos. Bei schlechter FB (MET ≤ 4) und einer Hochrisiko-OP wird die Erfassung von kardialen Risikofaktoren anhand des revised Cardiac Risk Index nach Lee (rCRI) notwendig (Stufe 6). Bei einem rCRI-Score >2 sind die Bestimmung von kardialen Biomarkern (Troponin I, Troponin T, pro-BNP) und die Durchführung nicht-invasiver Belastungstests zur weiteren Risikostratifizierung notwendig (Kristensen et al., 2014). Das OP-seitige oder chirurgische

Risiko ist abhängig von Invasivität, Art und Dauer des operativen Eingriffs. Grössere, invasive und zeitlich längere chirurgische Eingriffe, wie z.B. Aortenchirurgie, Leberresektion, OP nach Whipple, Pneumektomie, Lungen- oder Lebertransplantation, werden als Hochrisiko-Eingriffe klassifiziert. Sie gehen aufgrund von Blutverlust, Flüssigkeitsverschiebungen und vergleichsweise grossem chirurgischem Trauma mit einer ausgeprägten perioperativen Stressantwort einher. Dies führt zu einem hohen myokardialen O₂-Bedarf und einem geschätzten eingriffsattribuierten Risiko von > 5 % für schwere kardiale Komplikationen (Tod aus kardialer Ursache, Myokardinfarkt) in den ersten 30 Tagen (Glance et al., 2012).

Bedeutung der cerebralen Nahinfrarotspektroskopie intraoperativ - Aussagekraft hinsichtlich postoperativer Morbidität und Mortalität

Anfang der 2000er Jahre zeigten mehrere Studien mit kardiochirurgischen Patienten, dass eine mit NIRS erfasste niedrige cerebrale O₂-Sättigung mit einem schlechten Outcome korreliert. Bei Patienten nach aortocoronarer Bypassoperation (ACB-OP) sahen Yao et al. signifikant häufiger neurologische Defizite, wenn die intraoperativen cerebralen NIRS-Werte einen Schwellenwert von 35 % unterschritten (Yao et al., 2004). Goldman et al. (2004) nutzten die intraoperative Erfassung von cerebralen NIRS-Werten bei 1034 kardiochirurgischen Patienten, um auch intraoperativ Massnahmen zur Verbesserung des cerebralen O₂-Angebots zu ergreifen (siehe Abbildung 1), und verglichen diese Patienten retrospektiv mit 1245 kardiochirurgischen Patienten ohne NIRS-Monitoring. Die Interventionsgruppe mit optimierten NIRS-Werten zeigte signifikant weniger Schlaganfälle (Goldman et al., 2004). Mit einem ähnlichen Vorgehen zeigten auch Edmonds et al. (2005) an 332 kardiochirurgischen Patienten, dass optimierte cerebrale NIRS-Werte deutlich weniger schwere neurologische Komplikationen zur Folge hatten. Murkin et al. (2007) zogen aus den Studien von Goldman et al. und Edmonds et al. den Umkehrschluss und postulierten, dass alle Massnahmen, die zu einer Optimierung der cerebralen O₂-Sättigung - also zu höheren cerebralen NIRS-Werten - führen, auch zu einer Verbesserung der globalen Perfusion und damit zu einem verbesserten Gesamt-Outcome beitragen. Darauf beruht der Ansatz, das Gehirn als Indexorgan für die globale O₂-Versorgung und intraoperative cerebrale NIRS-Werte als Index-Parameter der globalen O₂-Balance zu nutzen (Murkin et al., 2007). Murkin et al. verwandten in diesem Sinne

die cerebrale Nahinfrarotspektroskopie bei 200 Patienten während einer ACB-OP, um bei einem Abfall der cerebralen NIRS-Werte unter 75 % des Ausgangswerts Interventionen zur Verbesserung des globalen O₂-Angebots durchzuführen. Diese Interventionen umfassten die Gabe eines Vasopressors bei einem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) < 50 mmHg, Erhöhung der Pumpenleistung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) bei einem Cardiac Index (CI) < 2,0 l/min/m² und die Transfusion von Fremdblut bei einem Hämatokrit < 20 %. Die Studie von Murkin et al. konnte darüberhinaus zeigen, dass die postoperative Morbidität signifikant niedriger in der Interventionsgruppe war als in der Kontrollgruppe ohne Massnahmen zur Verbesserung des cerebralen O₂-Angebots. Endpunkte der postoperativen Morbidität waren größere neurologische Komplikationen, wie z.B. cerebraler Insult, und nicht-neurologische Organkomplikationen, wie z.B. Myokardinfarkt, respiratorische Insuffizienz mit maschineller Beatmungsdauer von > 48 Stunden oder Nierenversagen mit der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens.

Cerebrale NIRS-Werte zeigen bei kardiochirurgischen Neonaten auch eine Relevanz bezüglich der Mortalität auf. Cerebrale NIRS-Werte <56 % in den ersten 48 Stunden nach Norwood I-Prozedur waren mit einer Sensitivität von 75 % und einer Spezifität von 79 % mit einem schlechten Outcome assoziiert (Phelps et al., 2009). Damit wurde offensichtlich, dass intraoperativen cerebralen NIRS-Werten bei kardiochirurgischen Erwachsenen prognostische Bedeutung hinsichtlich postoperativer Morbidität und bei kardiochirurgischen Neonaten hinsichtlich postoperativer Mortalität zukommt. Durch intraoperative Optimierung der cerebralen O₂-Sättigung - und damit wohl auch des globalen O₂-Angebots - kann bei kardiochirurgischen Patienten eine Verbesserung des Gesamt-Outcomes erreicht werden (Murkin et al., 2007).

Eine grössere Studie mit intraoperativen cerebralen NIRS-Werten bei 240 kardiochirurgischen Patienten zeigte, dass absolute cerebrale NIRS-Werte < 50 % für mehr als fünf Minuten oder < 20 % des Ausgangs-NIRS-Werts ein unabhängiger Prädiktor für ein postoperatives neurokognitives Defizit (Postoperative Cognitive Decline, POCD) und für eine längere stationäre Verweildauer sind (Slater et al., 2009). Andere Autoren geben davon abweichende Absolutwerte für „kritische“ cerebrale NIRS-Werte von 35 % bis 50 % an (Yao et al., 2004; de Tournay-Jette et al., 2011; Schön et al., 2011), so dass allgemeingültige Grenzwerte der cerebralen NIRS-Werte hinsichtlich dieser neurologischen Endpunkte nicht genannt werden können.

Die Erfassung cerebraler NIRS-Werte wird während Carotischlamping (CC) bei Carotisendarterektomie (CEA) zur Detektion einer cerebralen Ischämie und zur Vorhersage eines notwendigen selektiven Shunts eingesetzt, neben den etablierten Verfahren, wie somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP), Elektroenzephalogramm (EEG) und transkranieller Dopplersonographie (TCD). In einer Studie mit 317 CEA-Patienten verglich Beese et al. cerebrale NIRS-Werte mit SSEP als Referenz und konnte keine eindeutigen Grenzwerte der cerebralen NIRS-Werte für die Ischämiedetektion bei CC finden, da die NIRS-Werte eine hohe interindividuelle Variabilität aufwiesen (Beese et al., 1998). Friedell et al. (2008) zeigten in einer Studie an 323 CEA-Patienten auf, dass es keine Korrelation zwischen cerebralen NIRS-Werten und der Kombination SSEP und EEG als Referenz zur Ischämiedetektion bei CEA gibt. Letztendlich kann auch bei der CEA kein allgemeingültiger Grenzwert für cerebrale NIRS-Werte genannt werden, weder bezüglich der sicheren Ischämiedetektion noch bezüglich der Indikation eines intraoperativen Shunts (Pennekamp et al., 2009).

Die gemischtvenöse Sättigung (SvO₂) ist ein Ersatz-Parameter für den CI und dient als Zielparameter einer differenzierten hämodynamischen Therapie (Gattinoni et al., 1995; Rivers et al., 2001), da sie die Balance zwischen globalem O₂-Angebot und globalem O₂-Bedarf beschreibt (Miller, 1982; Baele et al., 1982). Die zentralvenöse Sättigung (ScvO₂) korreliert signifikant mit der SvO₂ und ermöglicht ebenfalls ein Trendmonitoring des Verhältnisses von globalem O₂-Angebot und O₂-Bedarf (Reinhart et al., 1989). Bei spontanatmenden Erwachsenen und bei Säuglingen mit komplexen kardialen Vitien korrelieren Änderungen von cerebralen NIRS-Werten signifikant mit Änderungen der SvO₂ (Schön et al., 2011; Tortoriello et al., 2005) und auch mit Änderungen der ScvO₂, wobei hier jedoch starke interindividuelle Unterschiede auftreten (Nagdyman et al., 2004; Weiss et al., 2005; Bhutta et al., 2007). Somit ist mit intraoperativen cerebralen NIRS-Werten zumindest eine trendmässige, individuelle Abschätzung der globalen O₂-Versorgung möglich (Tortoriello et al., 2005), aber grosse Unterschiede der cerebralen NIRS-Werte zwischen den einzelnen Patienten lassen einen interindividuellen Vergleich nicht zu.

Intraoperative Abfälle der cerebralen NIRS-Werte weisen bei pädiatrischen kardiochirurgischen Patienten frühzeitig auf ein Low Cardiac Output Syndrome (LCOS) hin (Zulueta et al., 2013), die Korrelation zwischen cerebralen NIRS-Werten und dem CI ist jedoch

schwach (Bhutta et al., 2007). Cerebrale NIRS-Werte können also bei kardiochirurgischen Kindern als Frühzeichen eines kardialen Pumpversagen genutzt werden, jedoch nicht als quantitativer Ersatzparameter des CI. Die Aussagekraft von cerebralen NIRS-Werten bei einem LCOS wird auch dadurch eingeschränkt, dass in dieser Situation der cerebrale Blutfluss (CBF) und somit auch die O₂-Versorgung im Gehirn aufgrund der cerebralen Autoregulation besser gestellt sein dürften als die O₂-Versorgung in anderen Organen, was in einem Review über die Rolle von cerebraler NIRS bei Kindern mit Hypoperfusionszuständen kritisch angemerkt wird (Mittnacht, 2010).

Bedeutung der cerebralen Nahinfrarotspektroskopie präoperativ –

Ergebnisse der BonnCORE-Studie und Daten aus der Literatur

Ausgehend davon, dass kardiochirurgische Patienten mit erhöhter postoperativer Organmorbidity und Mortalität signifikant niedrigere cerebrale NIRS-Werte haben als Patienten ohne Komplikationen (Murkin et al., 2007), untersuchten Heringlake et al. (2011) an einer grossen Kohorte von 1178 kardiochirurgischen Patienten, ob präoperative cerebrale NIRS-Werte die globale kardiopulmonale Funktion widerspiegeln und in welcher Beziehung sie zum postoperativen Outcome stehen. In der Studie von Heringlake et al. konnte nachgewiesen werden, dass bei kardiochirurgischen Patienten signifikante Korrelationen zwischen präoperativen cerebralen NIRS-Werten und kardialen Biomarkern (pro- BNP, hochsensitivem Troponin T) sowie der LVEF bestehen. Darüber hinaus konnte in dieser Kohorte eine signifikante negative Korrelation zwischen den cerebralen NIRS-Werten und der 30-Tage Mortalität und 1-Jahres Mortalität gezeigt werden (Heringlake et al., 2011).

In der BonnCORE-Studie wurden 130 nicht-kardiochirurgische Patienten mit einem moderaten und einem hohen operativen Risiko eingeschlossen, welche gemäss Leitlinien eine weitere Evaluation durch die Risiko-Scores FB und rCRI erforderlich machten. Von diesen 130 eingeschlossenen Patienten hatten ca. 40 % eine eingeschränkte FB und damit ein erhöhtes Risiko für postoperative pulmonale Komplikationen (Girish et al., 2001). Ca. 55 % der Patienten wiesen einen rCRI von III bzw. IV auf, was mit einer Wahrscheinlichkeit für eine kardiale Komplikation von 7 % bzw. 11 % einhergeht (Lee et al., 1999). Um den prognostischen Wert von präoperativen cerebralen NIRS-Werten zu erfassen, wurde anhand der Daten der BonnCORE-Studie untersucht, ob eine Bezie-

hung zwischen den cerebralen NIRS-Werten und den gängigen Risiko-Scores zur präoperativen Evaluation (NYHA, FB, rCRI) oder der postoperativen Morbidität bzw. der 30-Tage-Mortalität besteht. Darüberhinaus sollte erfasst werden, ob weitere patientenseitige Parameter, wie das Vorerkrankungsprofil, der Hämoglobinspiegel im Serum oder die Körperposition des Patienten, Einfluss auf die mit NIRS erfasste cerebrale Oxygenierung nehmen. Letztendlich war auch die statistische Verteilung der cerebralen NIRS-Werte bei dieser nicht-kardiochirurgischen Population von Interesse.

Statistische Verteilung, Mittelwert und Standardabweichung der präoperativen cerebralen NIRS-Werte in der BonnCORE-Studie

In der BonnCORE-Studie waren die arithmetischen cerebralen NIRS-Mittelwerte (NIRS-MW) in sitzender Position mit 58,1 % (Standardabweichung (SD) 7,2 %) unter Raumluftbedingungen bzw. 60,9 % (SD 7,6 %) mit O₂-Zufuhr relativ niedrig. Für eine grössere kardiochirurgische Population (n=1178) in halbsitzender Position wurden bisher für präoperative cerebrale NIRS-Werte ein Median von 62 % unter Raumluftbedingungen bzw. 66 % mit O₂-Zufuhr angegeben (Heringlake et al., 2011). Bei 35 jungen Freiwilligen in Beach Chair-Position (BCP) wurde ein NIRS-MW von 73,4 % genannt (Closhen et al., 2013), bei 30 herzinsuffizienten Patienten mit nicht genannter Körperposition ein NIRS-MW von 67,4 % (Rifai et al., 2012). Die in der BonnCORE-Studie mit einem INVOS 5100-Oximeter ermittelten NIRS-MW sind 10-15 % niedriger als bisher in der Literatur angegeben und für eine gemischte, ASA III-klassifizierte, nicht-kardiochirurgische Patientenpopulation bisher nicht beschrieben worden. Sie stellen eine Bereicherung der Datenlage dar, vor allem in Abgrenzung zu den Daten bei kardiochirurgischen Patienten. Besonders erwähnenswert ist jedoch die hohe interindividuelle Variabilität mit 98 % der cerebralen NIRS-Werte zwischen 44 % und 72 % unter Raumluftbedingungen und zwischen 46 % und 76 % mit O₂-Zufuhr. Die in anderen Studien für wache, sitzende Patienten oder gesunde Probanden angegebenen cerebralen NIRS-Werte zeigen ebenfalls hohe interindividuelle Unterschiede. So geben Rifai et al. (2012) für 30 herzinsuffiziente Patienten im Alter von 23 bis 82 Jahren cerebrale NIRS-Werte eines FORESIGHT-Oximeters von 47,6 % bis 76,3 % an. Wie bereits erwähnt, erfasste Closhen et al. (2013) für 35 gesunde Probanden in sitzender Position mit einem INVOS-Oximeter einen NIRS-MW von 73,4 % mit einer SD von 8,0 %, also lagen dort 98 % der NIRS-

Werte zwischen 57 % und 89 %. Damit werden die Daten der BonnCORE-Studie durch andere Studien insofern bestätigt, dass die präoperativen cerebralen NIRS-Werte von Individuum zu Individuum in sitzender Position sehr unterschiedlich sind und damit die Aussagekraft der Absolutwerte von cerebralem NIRS eines einzelnen Patienten stark limitiert ist.

Liegende und sitzende Körperposition -

ein Vergleich der präoperativen cerebralen NIRS-Werte in der BonnCORE-Studie

Ein wichtiger Einflussfaktor auf die cerebralen NIRS-Werte ist die Körperposition: liegend versus sitzend. Beim Vergleich der cerebralen NIRS-Werte zwischen liegender Position und sitzender Position wird der Begriff „Beach Chair Position“ (BCP) stellvertretend für die sitzende Position verwendet, unabhängig davon, ob eine aufrecht sitzende Position (90 °) oder eine 60-70 ° sitzende Position vorlag.

Die Daten der BonnCORE-Studie erbrachten im direkten Paarvergleich für 52 wache Patienten erstmals eine hoch-signifikante Differenz zwischen dem NIRS-MW in liegender Position und dem NIRS-MW in BCP, und zwar eine Differenz von 2,7 % unter Raumlufbedingungen und eine Differenz von 2,4 % mit O₂-Zufuhr.

Closhen et al. (2013) berichteten bei einer Kontrollgruppe von 35 wachen Freiwilligen von einer nicht-signifikanten Differenz von 2,4 % zwischen cerebralen NIRS-Werten in liegender Position versus BCP. Ähnliche Werte erfassten Fuchs et al. (2000) bei 14 gesunden Freiwilligen mit einer nicht-signifikanten Differenz von 2,2 %, 1,5 % bzw. 1,6 % nach Ablauf von einer Minute, zwei Minuten und fünf Minuten nach Aufrichten des Patienten in BCP. Obwohl die Daten der BonnCore-Studie eine ähnlich hohe Mittelwertdifferenz im Vergleich mit den Daten von Closhen et al. zeigen, beruht die Signifikanz der BonnCore-Daten im t-Test darauf, dass die NIRS-MW in der BonnCORE-Studie ca. 14-16 % niedriger sind als die NIRS-MW von Closhen et al. Damit hat die BonnCORE-Studie bei wachen Patienten ähnliche cerebrale NIRS-MW in liegender Position und BCP erbracht, wie in der Literatur angegeben, aber erstmals einen signifikanten Unterschied zwischen den cerebralen NIRS-Werten in diesen beiden Positionen aufgezeigt.

In den meisten Studien werden Patienten in anästhesiertem Zustand mit cerebralem NIRS in liegender Position versus BCP untersucht und mit wachen Freiwilligen als Kontrollgruppe verglichen, so dass die Datenlage für anästhesierte Patienten weitaus um-

fangreicher ist. Ein Abfall der cerebralen NIRS-Werte wird genau dann als signifikantes cerebrales Entsättigungs-Ereignis (cerebral desaturation event, CDE) bezeichnet, wenn der Absolutwert der cerebralen NIRS $< 55\%$ für mindestens 15 Sekunden (sec.) ist, oder ein Abfall der cerebralen NIRS-Werte um mehr als 20% vom Ausgangswert für mindestens 15 sec. besteht (Murphy et al., 2010). Alle Studien mit anästhesierten Patienten zeigen einen Abfall der cerebralen NIRS-Werte bei einem Wechsel von der liegenden Körperposition in BCP (Aguirre et al., 2014; Closhen et al., 2013; Moerman et al., 2012; Jeong et al., 2012; Fuchs et al., 2000). Die ermittelten Differenzen bewegen sich zwischen 22% und $4,5\%$ (Moerman et al., 2012; Closhen et al., 2013; Aguirre et al., 2014), wohingegen sie bei wachen Patienten auf unter 3% fallen. Immer sind die cerebralen NIRS-Werte in liegender Position höher als diejenigen in BCP (Closhen et al., 2013).

Die Einnahme der BCP zieht physiologische Regulationsmechanismen bezüglich Blutdruck, Gefäßwiderstand und cerebralem Blutfluss (CBF) nach sich, wobei die im folgenden angeführten physiologischen Veränderungen bei aufrecht stehender Position nur als Näherung für die BCP hinsichtlich der hämodynamischen Verhältnisse dienen können. Die Auswirkungen der BCP auf die cerebralen NIRS-Werte sind bei wachen Patienten und bei anästhesierten Patienten unterschiedlich. In einer Übersichtsarbeit zu Autoregulationsmechanismen bei wachen Probanden bei einem Wechsel von der liegenden in die aufrecht stehende Position führten Smith et al. (1994) aus, dass es dabei in der Stabilisierungsphase der Hämodynamik (30 sec. bis 20 min. nach Aufrichten in die stehende Position) zu einem Anstieg des diastolischen Blutdrucks (DAP) um $10-15\%$ und des MAP um $5-10\%$ sowie zu einem Abfall des Herzzeitvolumens (HZV) um $15-30\%$ und des cerebralen Blutflusses (CBF) um $10-20\%$ kommt (Smith et al., 1994). In Magnetresonanztomographie-(MRT-) Studien beschrieben Alperin et al. (2005) an wachen Probanden vergleichbare Werte von ca. 12% für den Abfall des CBF in aufrecht stehender Position. Ein reduzierter CBF zieht bei gleichem O_2 -Verbrauch eine erhöhte O_2 -Extraktion und damit vermutlich auch eine verminderte O_2 -Sättigung der venösen Gefäße und damit der cerebralen NIRS-Werte nach sich, wobei diese nur zu $70-80\%$ die O_2 -Sättigung der venösen Gefäße darstellen (McCormick et al., 1991a). Somit sind für die Situation einer intakten Autoregulation bei wachen Patienten die niedrigeren ce-

rebralen NIRS-Werte in sitzender Position zumindest teilweise mit einem verminderten cerebralen Blutfluss erklärbar.

Der mögliche Einfluss des Blutdrucks auf die cerebralen NIRS-Werte bei BCP ist in mehreren Studien erfasst worden. Moerman et al. (2012) berichteten bei anästhesierten Patienten von einer positiven Korrelation des systolischen arteriellen Blutdrucks (SAP) mit den cerebralen NIRS-Werten bei BCP, d.h. mit niedrigeren SAP-Werten beobachtete man auch niedrigere cerebrale NIRS-Werte. Gemäss Closhen et al. (2013) kam es vor allem bei denjenigen anästhesierten Patienten zu CDEs bei BCP, bei denen ein niedriger MAP von 55 mmHg toleriert wurde (Moerman et al., 2012) oder bei denen erst bei einem $\text{MAP} < 20\%$ des MAP-Ausgangswerts medikamentös gegengesteuert wurde (Murphy et al., 2011). In der Studie von Closhen et al. (2013) wurde der $\text{MAP} > 70$ mmHg gehalten, und nur bei einem Patienten von 35 Patienten trat ein CDE auf. CDEs scheinen folglich bei anästhesierten Patienten in BCP durch höhere MAPs beeinflussbar zu sein. Allerdings haben Patienten in BCP mit kontrollierter Hypotension ($80\text{mmHg} < \text{SAP} < 100\text{mmHg}$) deutlich weniger und kürzere CDEs sowie weniger POCD, wenn sie eine Regionalanästhesie anstatt einer Allgemeinanästhesie für den Eingriff erhielten (YaDeau et al., 2011; Aguirre et al., 2014). Zusammengefasst heisst das, dass auch Blutdruckwerte im Bereich der kontrollierten Hypotension ($\text{SAP } 80\text{-}100\text{ mmHg}$) zur gehäuft cerebralen Desoxygenierung bei Allgemeinanästhesie führen und gehäuft mit POCD einhergehen können. Dies ist allerdings nicht der Fall, wenn wache Patienten mit Regionalanästhesie einen Wechsel von der liegender Position in die BCP erfahren. Letztendlich stimmt diese Beobachtung mit den Ergebnissen der BonnCORE-Studie überein, in der für wache Patienten deutlich geringere Abfälle der cerebralen NIRS-Werte nach Wechsel in die BCP (2,4-2,7 %) ermittelt wurden als für anästhesierte Patienten (4,5-20 %) in anderen Studien zuvor beschrieben worden waren (Closhen et al., 2013; Moerman et al., 2012; Fuchs et al., 2000).

Die Mechanismen der cerebralen Autoregulation und ihre Beeinflussbarkeit durch Anästhetika können diese Beobachtung zumindest teilweise erklären. Bei anästhesierten Patienten ist die cerebrale Autoregulation dosisabhängig und substanzabhängig durch volatile Anästhetika abgeschwächt. Die Autoregulation wird durch niedrig dosiertes Desfluran zeitlich verzögert abgeschwächt, durch hochdosiertes Desfluran (1,5 MAC, d.h. das 1,5-fache der minimalen alveolären Konzentration), hochdosiertes Isofluran

(1,5 MAC) und hochdosiertes Sevofluran (2,0 MAC) zügig abgeschwächt; sie wird jedoch nicht durch Propofol abgeschwächt (Strebel et al., 1995; Lu et al., 1998). Damit erfährt der CBF des anästhesierten Patienten neben der positionsbedingten Reduktion auch eine zusätzliche Reduktion durch Anästhetika. Die Beeinflussung der cerebralen Autoregulation durch Anästhetika ist schon von mehreren Autoren als mögliche Ursache für den starken Abfall von cerebralen NIRS-Werte bei BCP diskutiert worden (Moerman et al., 2012; Closhen et al., 2013; Murphy et al., 2010). Damit ist zumindest teilweise erklärbar, dass der Abfall der cerebralen NIRS-Werte in BCP bei anästhesierten Patienten mit 4,5 – 20 % weitaus ausgeprägter ist als bei wachen Patienten in der BonnCORE-Studie mit 2,7 %, in der Studien von Closhen et al. (2013) mit 2,4 % oder in der Studie von Fuchs et al. (2000) mit 1,6 - 2,2 %; und er ist auch ausgeprägter als bei Patienten in Regionalanästhesie (YaDeau et al., 2011; Aguirre et al., 2014).

Weitgehend unbeachtet in diesem Zusammenhang ist bisher die untere Grenze der cerebralen Autoregulation (lower limit of autoregulation, LLA) geblieben. Die LLA ist derjenige Blutdruck, bei dessen Unterschreiten der CBF „druckaktiv“ allein durch den systemischen MAP bestimmt wird. Die bisherige Annahme, dass die LLA allgemeingültig bei ca. 50 mmHg liegt (McCall M.L., 1953; Lassen N.A., 1959) wird zunehmend bezweifelt, denn verschiedene Studiengruppen fanden Hinweise, dass die LLA einer enormen interindividuellen Variabilität unterliegt (Moyer et al., 1954; Strandgaard S., 1976; Larsen et al., 1994; Olsen et al., 1995; Olsen et al., 1996). Bereits 1997 beschrieb Drummond, dass „es wahrscheinlich ist, dass die LLA viel höher als die traditionell akzeptierten 50 mmHg, wenn nicht sogar bei 70 mmHg liegt“ (Drummond, 1997). Dass die LLA interindividuell sehr unterschiedlich sein kann und sich über einen breiten Bereich von 43 mmHg bis 90 mmHg erstreckt, zeigten Joshi et al. (2012) an 225 kardiochirurgischen Patienten während kardiopulmonalem Bypass. Bei anästhesierten Patienten mit abgeschwächter cerebraler Autoregulation ist es somit denkbar, dass es zu einem Einbruch des CBF und zu entsprechend ausgeprägten Abfällen der cerebralen NIRS-Werte kommt, sobald der aktuelle systemische MAP die individuelle, z.T. bis 90 mmHg hohe, LLA unterschreitet. Die Höhe des CBF folgt dann linear dem MAP. In dieser Situation sind bei anästhesierten Patienten in BCP gehäuft CDEs vorstellbar.

Dies alles legt die Annahme nahe, dass die mit NIRS erfassten Abfälle der cerebralen Gewebeoxygenierung in BCP durch eine Abnahme der cerebralen Perfusion, also des

CBF, verursacht werden, sowohl im wachen als auch im anästhesierten Zustand. Die im wachen Zustand intakte cerebrale Autoregulation bewirkt bei Einnahme der sitzenden Position nur eine geringe Reduktion des CBF und limitiert damit eine Minderung der cerebralen Perfusion, zumindest bei einem MAP oberhalb der LLA. Diese Erklärung würde durch die Ergebnisse der BonnCORE-Studie gestützt, die bei BCP im wachen Zustand nur geringe, aber doch signifikante Abfälle der cerebralen NIRS-Werte aufzeigen. Ursächlich für den CBF-Abfall in BCP könnte sein, dass es bei Einnahme der BCP zu einer schwerkraftsbedingten Umverteilung des Blutvolumens in das venöse Kompartiment kommt, so dass kardiale Vorlast und CI sinken, und teilweise auch der CBF. Das Ausmass des CBF-Abfalls wird durch das Ausmass der cerebralen Autoregulation bestimmt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Körperposition bei anästhesierten Patienten einen grossen Einfluss auf die cerebralen NIRS-Werte hat, wogegen der Einfluss bei wachen Patienten mit intakter Autoregulation deutlich geringer, aber weiterhin signifikant ist. Sowohl die Variabilität der cerebralen NIRS-Werte als auch der Abfall der cerebralen NIRS-Werte bei Einnahme der BCP sind in der BonnCORE-Studie und auch in anderen Studien relativ gross. Einflussfaktoren diesbezüglich können der momentane Blutdruck, das veränderte Herzzeitvolumen, der daraus resultierende cerebrale Fluss und die individuell sehr unterschiedliche LLA sein.

Scores der präoperativen Risikoevaluation -

Zusammenhang mit präoperativen cerebralen NIRS-Werten in der BonnCORE-Studie

In der BonnCORE-Studie wurde eine negative Korrelation der cerebralen NIRS-Werte mit den NYHA-Klassen ermittelt, jedoch wurde die Signifikanz zwischen den NYHA-Klassen in der post-hoc Analyse verfehlt, denn die Unterschiede der cerebralen NIRS-Werte von einer NYHA-Klasse zur nächsthöheren sind nicht signifikant. Damit lässt sich eine Tendenz erkennen, dass mit höherer NYHA-Klasse niedrigere cerebrale NIRS-Werte zu erwarten sind, wie von Rifai et al. (2012) an 30 Patienten mit Herzinsuffizienz ebenfalls beschrieben wurde. Dass es einen Zusammenhang zwischen der NYHA-Klasse und dem CBF bei herzinsuffizienten Patienten gibt, zeigten Choi et al. (2006) an 52 Herzinsuffizienzpatienten mit einer durchschnittlichen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von 35 %. In dieser Studie korrelierte die NYHA-Klasse signifikant mit dem CBF (Choi et al., 2006). Die NYHA-Klassifikation mit dem klinischen Kriterium der

Belastungsdyspnoe scheint mit steigender NYHA-Klasse eine zunehmende kardiopulmonale Dysfunktion zu erfassen, die in Abhängigkeit von der individuellen LLA mit einer Reduktion des CBF und dann auch mit einer Reduktion der cerebralen Oxygenierung einhergeht.

Eine Korrelation zwischen den präoperativen cerebralen NIRS-Werten und der Funktionalen Belastbarkeit (FB) ist anhand der Daten der BonnCORE-Studie nicht erkennbar, was ein Beleg dafür sein könnte, dass beide Parameter die Leistungsfähigkeit unterschiedlicher Organsysteme erfassen. Eine eingeschränkte FB, d.h. MET ≤ 4 , galt sowohl als Prädiktor einer erhöhten perioperativen kardialen Mortalität als auch einer erhöhten Langzeit-Mortalität (Eagle et al., 2002). Jedoch relativierten Biccard et al. in einem Review diese Aussage später und zeigten anhand gepoolter Daten von 695 nicht-kardiochirurgischen Patienten mit thoraxchirurgischen und allgemeinchirurgischen Eingriffen (Reilly et al., 1999; Girish et al., 2001), dass eine eingeschränkte FB nur nach thoraxchirurgischen Eingriffen ein guter Prädiktor für die Mortalität ist (Risk Ratio (RR)=18,7; CI95=5,9-59), nicht aber nach grösseren nicht-kardiochirurgischen Eingriffen (RR=0,47; CI95=0,09-2,5) (Biccard et al., 2005). An einer umfangreichen Kohorte von 5939 Patienten mit grösseren nicht-kardiochirurgischen Eingriffen zeigten Wiklund et al. (2001), dass eine eingeschränkte FB eine geringere Sensitivität und Spezifität für die Voraussage von akuten kardialen Komplikationen (AUC= 0,664) bzw. der Mortalität hat (AUC = 0,524) als das Alter der Patienten (AUC = 0,814 bzw. AUC = 0,712) oder die ASA-Klassifizierung (AUC = 0,744 bzw. AUC = 0,803).

Eine eingeschränkte FB ist also bei Thorax- und Oberbaucheingriffen ein guter Prädiktor der Mortalität, nicht aber bei grösseren, nicht-kardiochirurgischen Eingriffen. Sie ist auch ein guter Prädiktor der postoperativen pulmonalen Morbidität bei allen grösseren nicht-kardiochirurgischen Eingriffen, nicht aber der kardialen Morbidität, wie in der Studie von Girish et al. (2001) dargelegt wird. Dort weisen Patienten mit eingeschränkter FB nach Thorax- oder Oberbaucheingriffen in erster Linie pulmonale Komplikationen auf (Pneumonie, Reintubation, mechanische Ventilation > 48 Stunden, Atelektasen, Hyperkapnie) und nur in viel geringerem Masse kardiale Komplikationen (Linksherzdekompensation, Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt). Eine eingeschränkte FB sagt solche pulmonalen Komplikationen mit einer Wahrscheinlichkeit von 80 % voraus (Girish et al., 2001). Interessanterweise haben Patienten mit Komplikationen in dieser Studie eine signifikant

schlechtere Lungenfunktion als Patienten ohne Komplikationen. Biccard et al. folgerten daraus, dass eine eingeschränkte FB nur das klinische Korrelat für eine schlechte Lungenfunktion ist, und dass eine schlechte Lungenfunktion zu einem höheren Maße zur Mortalität bei thoraxchirurgischen Operationen beiträgt als bei grösseren nicht-kardiochirurgischen Eingriffen (Biccard et al., 2005). Dies zeigt zudem die Bedeutung der Lungenfunktion, welche in engem Zusammenhang mit der funktionellen Belastbarkeit steht, für das Outcome von thoraxchirurgischen OP auf (Kristensen et al., 2014).

Die FB erfasst somit eher die pulmonale Leistungsfähigkeit und hat bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen nur für postoperative pulmonale Komplikationen prädiktiven Wert. Präoperative cerebrale NIRS-Werte werden jedoch unter O₂-Gabe wenig durch die Lungenfunktion bestimmt, sondern durch die Kombination von cerebraler Durchblutung und Kreislagsituation. Ein Zusammenhang zwischen cerebralen NIRS-Werten und der FB, in MET gemessen, ist aus diesen Gründen nicht zu erwarten.

Abgesehen davon besteht in der Ermittlung der FB eine gewisse Unsicherheit durch Fehleinschätzungen. Die FB wurde in der BonnCORE-Studie durch fünf unterschiedliche Interviewer des Studienteams erhoben. Jeder Interviewer stellte zwar regelhaft die gleichen drei Schlüsselfragen zur Belastbarkeit beim Treppensteigen, Hausarbeit oder Gartenarbeit, doch bleibt bei der Erfassung der FB Raum für Fehleinschätzungen über die Belastbarkeit seitens des Patienten (reporter bias), sowie in erheblichen Masse auch seitens des Interviewers (observer-bias). Dies wurde bei einer eher leichtgradig eingeschränkten FB zwischen 4 MET und 10 MET bereits beschrieben (Wiklund et al., 2001). Der Nutzen der FB wird durch die Beeinflussbarkeit durch nicht-kardiale Erkrankungen weiter geschmälert. So ist z.B. Treppensteigen nicht oder nur erschwert möglich aufgrund einer symptomatischen pAVK, einer Hemiplegie bei stattgehabtem cerebralen Insult, einem Parkinson-Syndrom oder einer Schwäche des muskuloskelettalen Systems bei rheumatoiden Erkrankungen. Folglich ist die reale Belastbarkeit in diesen Fällen durch Fragen über die körperliche Belastbarkeit nicht oder nur eingeschränkt möglich, und eine derartige Ermittlung der FB ist auch in der BonnCORE-Studie als kritisch anzusehen.

Anhand der BonnCORE-Daten war keine Korrelation zwischen cerebralen NIRS-Werten und den Indexwerten des rCRI erkennbar. Der rCRI basiert im wesentlichen auf der Erfassung von risikobestimmenden Vorerkrankungen, wie KHK, HI, IDDM oder NI. Anhand

der BonnCORE-Daten konnte gezeigt werden, dass ein Teil dieser Vorerkrankungen (KHK, HI und NI) keinerlei Korrelation mit den cerebralen NIRS-Werten aufwiesen; lediglich der IDDM zeigte eine signifikante Korrelation. Vor diesem Hintergrund ist es eher nicht zu erwarten, dass cerebrale NIRS-Werte einen Zusammenhang mit dem rCRI als summarischem Index dieser risikobestimmenden Vorerkrankungen zeigen, wie die Daten der BonnCORE-Studie belegen.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass in der BonnCORE-Studie die Definition der Niereninsuffizienz nach der Cockcroft-Gault Formel erfolgte und dadurch die Diagnose Niereninsuffizienz meistens schon bei einem Kreatinin im Serum von 1,3 bis 1,5 mg/dl gestellt wurde, und nicht bei 2,0 mg/dl, wie in der Definition des rCRI.

Vorerkrankungen der Patienten –

Zusammenhang mit präoperativen cerebralen NIRS-Werten in der BonnCORE-Studie

Die Daten der BonnCORE-Studie zeigten, dass keine Korrelation zwischen den cerebralen NIRS-Werten und den Vorerkrankungen KHK, HI, aHt, pAVK, COPD, NI, CI und Z.n. TVT/LE besteht.

Jedoch besteht eine Korrelation mit der Vorerkrankung IDDM, denn bei insulinpflichtigen Diabetikern liessen sich signifikant niedrigere cerebrale NIRS-Werte als bei Nicht-Diabetikern nachweisen; in sitzender Position sowohl unter Raumluftbedingungen ($p = 0,019$) als auch mit O₂-Zufuhr ($p = 0,009$). Diese Beobachtung wurden auch von Rifai et al. (2012) und Paquet et al. (2008) unkommentiert berichtet. Diabetiker sollen eine beeinträchtigte dynamische cerebrale Autoregulation haben, d.h. ihr cerebrales Gefäßsystem scheint schlechter in der Lage zu sein, eine konstante, adäquate cerebrale Perfusion bei systemischen Blutdruckänderungen aufrecht zu halten (Kim et al., 2008). Tierversuche zeigen, dass Diabetes mellitus mit einer verminderten Endothelium-vermittelten Relaxation der cerebralen Arterien assoziiert ist (Mayhan et al., 2001). Patienten mit Typ II Diabetes haben in ihrem cerebrovaskulären Endothel eine reduzierte Produktion von Stickstoffmonoxid (NO), einem starken Vasodilator (Nazir et al., 2006). Mit den genannten Befunden kann postuliert werden, dass bei Typ II-Diabetikern eine Konstriktion der cerebralen arteriellen Widerstandsgefäße zu einer geringeren arteriellen Fraktion des CBV und damit zu einer niedrigeren cerebralen Oxygenierung führt als bei Nicht-Diabetikern.

In der BonnCORE-Studie liess sich kein Zusammenhang zwischen den cerebralen NIRS-Werten und der Diagnose Herzinsuffizienz (HI) finden, wohingegen in den Literaturdaten durchaus ein Zusammenhang zwischen den präoperativen oder intraoperativen cerebralen NIRS-Werten und globalen Parametern der Herzfunktion, d.h. der echokardiographisch erfassten LVEF oder der Fractional Area Change (FAC) beschrieben wird (Skhirtladze et al., 2009; Paquet et al., 2008; Heringlake et al., 2011; Rifai et al., 2012). Eine hochgradige Einschränkung der globalen systolischen Herzfunktion ist definiert durch eine LVEF < 30 % oder eine FAC < 35 % (Lang et al., 2015). Rifai et al. (2012) erfassten an 30 wachen Patienten mit der präoperativen Diagnose einer HI und einer mittelgradig bis hochgradig eingeschränkten LVEF (Mittelwert der LVEF 35 %, SD 19 %) einen positiven Trend zwischen cerebralen NIRS-Werten und LVEF ohne statistische Signifikanz ($p=0,063$). Zudem untersuchten Rifai et al. in ihrer Studie Patienten sowohl mit systolischer HI als auch mit diastolischer HI, was die Vergleichbarkeit mit anderen Studien einschränkt. Darüberhinaus war die systolische Herzfunktion der Patienten im Durchschnitt nur mittelgradig eingeschränkt. Beides könnte bedingen, dass die Signifikanz in dieser Studie knapp verfehlt wurde. Skhirtladze et al. (2009) fanden an 77 wachen Patienten vor Implantation eines internen Cardio-Defibrillators signifikant niedrigere cerebrale NIRS-Werte bei einer LVEF <30 % als bei einer LVEF zwischen 30 % und 50 % ($p<0,05$) oder einer LVEF > 50 % ($p<0,05$), wobei die cerebralen NIRS-Werte bei einer LVEF von 30-50 % und einer LVEF > 50 % keine signifikanten Unterschiede boten. Zu einem ähnlichen Ergebnis für wache und anästhesierte Patienten kamen Paquet et al. (2008), indem sie an 99 kardiochirurgischen Patienten zeigten, dass der präoperative NIRS-MW sowohl mit der FAC ($p=0,0002$) als auch mit Parametern der diastolischen LV-Funktion ($p=0,006$) signifikant korrelierte. In der Studie von Heringlake et al. (2011) wurden die Ergebnisse von Skhirtladze et al. und Paquet al. an einer grossen kardiochirurgischen Kohorte bestätigt, wobei eine signifikante Korrelation ($p=0,0016$) zwischen LVEF und präoperativen cerebralen NIRS-Werten nur dann vorlag, wenn die LVEF < 30 % war (Heringlake et al., 2011).

Jedoch bestehen bei den genannten Studien auch Einschränkungen, die die Aussagekraft limitieren. Die Studie von Paquet et al. konnte 2008 nicht zeigen, dass anhand von präoperativen cerebralen NIRS-Werten eine sichere Unterscheidung zwischen verschiedenen FAC-Niveaus (FAC > 50 %, FAC = 35-50 % bzw. FAC < 35 %) möglich wä-

re, und zudem sind die NIRS-Werte (NIRS-MW 68 %, 58 % bzw. 62 %; SD je 9-10 %) für die genannten FAC-Niveaus angesichts der breiten Streuung (hohe SD) kritisch zu betrachten. Es zeigen sich aber andere Ergebnisse bei Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie (DCM). So konnte Choi et al. (2006) zeigen, dass in einer Kohorte von 52 wachen Patienten mit fortgeschrittener DCM (LVEF < 35 %) der globale CBF 19 % niedriger ist als in einer gesunden Vergleichsgruppe ($p < 0,01$). Jedoch scheint der CBF bei DCM Patienten nicht in engerem Zusammenhang mit der systolischen LV-Funktion zu stehen, denn in dieser Kohorte korrelierte der CBF nicht mit der systolischen LVEF, sondern mit Parametern der diastolischen Dysfunktion, dem NYHA-Stadium und BNP-Spiegel im Serum (Choi et al., 2006). Damit scheint die diastolische Dysfunktion die wesentliche, den CBF beeinflussende kardiale Komponente bei DCM-Patienten zu sein, wogegen im kardiochirurgischen Klientel der Einfluss der systolischen Dysfunktion größer zu sein scheint.

Insgesamt gesehen und mit den angegebenen Einschränkungen zeigen die Studien von Paquet et al. (2008), Skhirtladze et al. (2009) und Heringlake et al. (2011) sowie ältere Studien (Madsen et al., 2000; Koike et al., 2008), dass kardiochirurgische Patienten mit deutlich eingeschränkter systolischer kardialer Reserve (LVEF < 30 %; FAC < 35 %) signifikant niedrigere cerebrale NIRS-Werte, also eine schlechtere cerebrale Oxygenierung und wahrscheinlich auch eine schlechtere globale O₂-Versorgung haben. Bei fortgeschrittener systolischer Herzinsuffizienz, also bei einer LVEF < 30-35 %, ist anzunehmen, dass die cerebralen Autoregulationsmechanismen soweit ausgeschöpft sind, dass es zu einer kritischen Reduktion des CBF und einer maximalen O₂-Extraktion kommt. Dies führt letztendlich zu einer geringeren cerebralen Gewebeoxygenierung, also zu niedrigeren cerebralen NIRS-Werten. Bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz auf dem Boden einer DCM scheint jedoch die diastolische Komponente der Herzinsuffizienz entscheidend für die Höhe des CBF zu sein. Die Bestätigung dieser Hypothesen mit gleichzeitiger Erfassung der systolischen LVEF und der diastolischen LV-Funktion mittels Echokardiographie, des CBF mittels Dopplersonographie und der cerebralen Oxygenierung mittels NIRS bleibt Gegenstand weiterer Studien.

Ein Zusammenhang zwischen cerebralen NIRS-Werten und der Diagnose Herzinsuffizienz konnte durch die Daten der BonnCORE-Studie aus mehreren Gründen nicht aufgezeigt werden. Einerseits war die Diagnose Herzinsuffizienz eine klinische Diagnose, de-

ren Ursachen vielfältig sein können, z.B. systolische oder diastolische kardiale Dysfunktion, schlecht eingestellte arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Mitralklappenerkrankung. Die in der BonnCORE-Studie erfasste Gruppe von herzinsuffizienten Patienten wird damit deutlich heterogener bezüglich Ursache und Ausprägung der Herzinsuffizienz sein als die Patienten in den zuvor genannten Studien. Andererseits ist in der nicht-kardiochirurgischen Population der BonnCORE-Studie die Anzahl der Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF zu gering ($n=5$), um die beschriebenen signifikanten Ergebnisse anderer Studie zu bestätigen oder zu widerlegen. Darüberhinaus existierten in der BonnCORE-Studie echokardiographische Befunde nur in ca 45 % der Gesamtkohorte, da gemäss ESA-Empfehlung eine präoperative Echokardiographie nur bei kardialen Risikopatienten durchgeführt wurde. Die Daten der BonnCORE-Studie zeigen, dass eine heterogene Kohorte von nicht-kardiochirurgischen Patienten mit unterschiedlicher LVEF keinen Zusammenhang zwischen cerebralen NIRS-Werten und der Diagnose Herzinsuffizienz liefert. Die Daten anderer Studien weisen darauf hin, dass nur Patienten mit hochgradiger systolischer oder diastolischer Herzinsuffizienz signifikant niedrige cerebrale NIRS-Werte haben. Solche Patienten sind jedoch wahrscheinlich ohnehin durch klinische Zeichen apparent.

Postoperative Morbidität und Mortalität der Patienten -

Aussagekraft der präoperativen cerebralen NIRS-Werte in der BonnCORE-Studie

Die Ergebnisse der BonnCORE-Studie verdeutlichen, dass kein Zusammenhang zwischen präoperativen cerebralen NIRS-Werten und 30-Tage Mortalität bzw. postoperativer Morbidität bei einer Kohorte von 130 nicht-kardiochirurgischen Patienten erkennbar ist. Bei einer grossen kardiochirurgischen Kohorte mit 1178 Patienten konnte jedoch ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen präoperativen cerebralen NIRS-Werten unter O₂-Zufuhr und der 30-Tage Mortalität sowie der postoperativen Morbidität aufgezeigt werden. Dies galt sowohl für die Gesamtkohorte ($p < 0,001$) als auch für Hochrisiko-Patienten mit einem EuroSCORE > 10 ($p < 0,001$) (Heringlake et al., 2011).

Patienten mit einem EuroSCORE > 10 gelten als Hoch-Risiko Patienten für einen kardiochirurgischen Eingriff. Der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) ist ein präoperatives Bewertungssystem zur Ermittlung der prospektiven Mortalität von Patienten mit kardiochirurgischen Eingriffen, welcher 19 unabhängige Ri-

sikofaktoren (patientenseitige und prozedurale) mit unterschiedlicher Wichtung umfasst und die Gesamtmortalität für kardiochirurgische Eingriffe abschätzt (Roques et al., 1998).

Mit 4,7 % liegt die 30-Tage Mortalität der BonnCORE-Kohorte im Bereich derjenigen der Studie von Heringlake et al. (2011) mit 3,5 %, aber es ist davon auszugehen, dass die Todesursachen in beiden Kohorten unterschiedlich sind, da sie sich in der Zusammensetzung stark unterscheiden. Unter den sechs BonnCORE-Patienten, die innerhalb von 30 Tagen verstarben, sind vier Patienten mit nicht-kardialer Todesursache. In einer kardiochirurgischen Kohorte könnte der Anteil der Mortalität aus kardialen Gründen deutlich höher sein. Leider sind die Mortalitätsursachen in der Studie von Heringlake nicht näher erläutert.

Häufig erfolgte in der BonnCORE-Kohorte eine ASA III-Klassifizierung aufgrund nicht-kardialer Vorerkrankungen, und dementsprechend weist die Kohorte ein breites Spektrum von Grunderkrankungen auf. So haben 41 % der Patienten eine maligne Grunderkrankung im Bereich der Lunge und des Gastrointestinaltrakts, 31 % der Patienten eine chronische Niereninsuffizienz, 27 % der Patienten eine COPD oder Pneumonie und 6 % der Patienten eine Leberinsuffizienz. Das sich hieraus ergebene Spektrum an operativen Eingriffen und weiteren mortalitätsbeeinflussenden Faktoren ist dementsprechend vielfältig. So mag die Infektionsanfälligkeit bei Immunsuppression oder Kachexie infolge maligner Grunderkrankung, Chemotherapie oder Strahlentherapie sowie gastrointestinalen Vorerkrankungen deutlich erhöht sein. Bei einer kardiochirurgischen Population hingegen bestehen die mortalitätsbeeinflussenden Faktoren gemäss additivem EuroSCORE aus 19 unabhängigen Risikofaktoren, von denen allein sechs in Beziehung zu Art und Schwere einer rein kardialen Grunderkrankung stehen, z.B. Myokardinfarkt in der Anamnese, LVEF < 30 %, LVEF > 30 % und < 50 %, chronische Herzinsuffizienz, aktive Endokarditis, instabile Angina pectoris (Roques et al., 1999). Eine LVEF < 30 % hat zudem eine besonders starke Wichtung für die Berechnung des EuroSCOREs (Roques et al., 2003). Somit wird das Mortalitätsrisiko einer kardiochirurgischen Population in Form des EuroSCORE zu einem erheblichen Anteil durch die Schwere der kardialen Grunderkrankung und u.a. durch die LVEF mitbestimmt. Und gerade dieser Faktor lässt sich gut mit NIRS erfassen, wie in den Arbeiten von Paquet et al. (2008), Skhirtladze et al. (2009) und Heringlake et al. (2011) gezeigt wurde.

Daraus kann man die Schlussfolgerung ziehen, dass in einer Population mit einer sehr niedrigen LVEF ($LVEF < 30\%$), welche mortalitätsbeeinflussend sein kann, mit cerebraler NIRS Aussagen über die Mortalität gemacht werden können. Ist in einer Population die LVEF nicht mortalitätsbeeinflussend, wie wahrscheinlich in unserer sehr heterogenen Population, macht auch die cerebrale NIRS keine Aussage zur Mortalität. Zum Beweis dieser Schlussfolgerung müsste die Erfassung von präoperativen cerebralen NIRS-Werten und der LVEF in einer heterogenen, nicht kardiochirurgischen Population durchgeführt werden.

Präoperativer Hämoglobinwert der Patienten –

Zusammenhang mit präoperativen cerebralen NIRS-Werten in der BonnCORE-Studie

Die in der BonnCORE-Studie gefundene signifikante und positive lineare Korrelation zwischen dem Hämoglobinwert und den präoperativen cerebralen NIRS-Werten wurde bereits 2002 durch Torella et al. an Probanden mit normovolämer Hämodilution beschrieben (Torella et al., 2002). Auch anästhesierte Patienten mit intraoperativem Blutverlust und normovolämer Hämodilution wiesen eine signifikante, positive Korrelation zwischen Hb-Wert und cerebralen NIRS-Werten auf (Torella et al., 2004), jedoch keine Korrelation zwischen Hämoglobinwert und $SjvO_2$ -Werten (Yoshitani et al., 2005). Damit beruht dieser Zusammenhang nicht auf einer erhöhten cerebralen O_2 -Extraktion, sondern auf einer Zunahme der optischen Weglänge des Infrarotlichts bei fallenden arteriellen Hb-Konzentrationen (Lassnigg et al., 1999). Kurth et al. stellten schon 1997 an in vitro-Hirnperfusaten von Schweinen fest, dass die optische Weglänge $d = D \cdot DPF$ mit sinkenden Hb-Werten linear ansteigt (Kurth et al., 1997). 2007 konnten Yoshitani et al. mit phasenauflösender Spektroskopie bei kardiochirurgischen Patienten und Hämodilution an der Herz-Lungen-Machine (HLM) auch in vivo zeigen, dass die optische Weglänge und der Hämoglobinwert signifikant negativ korrelieren (Yoshitani et al., 2007). Bei der Berechnung der Chromophorenkonzentrationen $c(Hb)$ und $c(HbO_2)$ aus der Änderung der gemessenen Extinktion ΔE des Infrarotlichts wird in der NIRS-Technologie eigentlich vorausgesetzt, dass die optische Weglänge $d = D \cdot DPF$ konstant bleibt. Anhand der modifizierten Lambert-Beer-Gleichung ist auf einen Blick dieser Zusammenhang ersichtlich, deshalb sei sie hier noch einmal genannt:

$$\Delta E(\lambda) = D \cdot DPF \cdot [\Delta c(\text{HbO}_2) \cdot \epsilon(\text{HbO}_2)(\lambda) + \Delta c(\text{Hb}) \cdot \epsilon(\text{Hb})(\lambda)]$$

Steigt die optische Weglänge $d = D \cdot DPF$ aber bei niedrigeren Hb-Werten an, so führt das – bei konstanter, gemessener Extinktion E – zu falsch tiefen $c(\text{HbO}_2)$ -Werten, also zu einer Unterschätzung der HbO₂-Konzentration und somit zu falsch tiefen cerebralen NIRS-Werten.

Zusammenfassend heisst das, dass niedrige Hämoglobinwerte Werte zu falsch tiefen cerebralen NIRS-Werten und damit zu einer Unterschätzung der cerebralen O₂-Sättigung führen. Im Hinblick auf die Beurteilung der kardiopulmonale Funktion durch cerebralen NIRS ist dies eine potentiell relevante Störgröße.

Einflussfaktoren und Limitationen der cerebralen Nahinfrarotspektroskopie

Bei der Messung und Interpretation von cerebralen NIRS-Werten ist zu berücksichtigen, dass mit NIRS eine Gewebe-O₂-Sättigung im Hirngewebe erfasst wird, dessen arterielle, kapilläre und venöse Fraktion nur eingeschränkt bekannt sind. Da es technisch nicht möglich ist, die cerebrale O₂-Sättigung (ScO_2) mit einer „Goldstandard“-Messmethode zu ermitteln, ist man dazu übergegangen, die ScO_2 im Gewebe rechnerisch anhand der cerebralen jugularvenösen O₂-Sättigung (SjvO_2) und der cerebralen arteriellen O₂-Sättigung (SaO_2) eines Patientenpools abzuschätzen und diese als Kalibrationssättigung ($\text{ScO}_{2\text{kal}}$) in den Berechnungsalgorithmus von NIRS-Oximetern zu implementieren. Bei der Validierung des INVOS 3100-Oximeters durch Pollard et al. wird davon ausgegangen, dass die venöse cerebrale O₂-Sättigung zu 75 % und die arterielle cerebrale O₂-Sättigung zu 25 % zur ScO_2 im Gewebe beiträgt, also $\text{ScO}_{2\text{kal}} = 0,25 \cdot \text{SaO}_2 + 0,75 \cdot \text{SjvO}_2$ (Pollard et al, 1996). Dies beruht auf der Annahme, dass das cerebrale Gefäßsystem zu 75 % aus einem venösen Kompartiment und zu 25 % aus einem arteriellen Kompartiment besteht, identisch mit dem peripheren Gefäßsystem im restlichen Körper (Mellander und Johansson, 1968; Mchedlishvili GI, 1986; Kurth et al., 1993). Bei der Validierung von Oximetern anderer Hersteller (FORESIGHT, EQUANOX, NIRO) wurde ein gewichtetes Verhältnis von 30 % (arteriell) zu 70 % (venös) verwendet, also $\text{ScO}_{2\text{kal}} = 0,3 \cdot \text{SaO}_2 + 0,7 \cdot \text{SjvO}_2$, beruhend auf Positronenemissionstomogramm-Messungen (PET-Messungen) der arteriellen und venösen Fraktion des CBV (Ito et al., 2005).

Mit diesen Abschätzungen wird vereinfacht angenommen, dass alle Individuen jederzeit im mit NIRS erfassten Hirngewebeareal ein feststehendes Verhältnis zwischen venösem Blut und arteriellem Blut haben. Diese Annahme berücksichtigt jedoch nicht, dass es dort individuelle anatomische Varianten der arteriellen und venösen Gefäßversorgung geben kann. Zudem ändern sich cerebrale NIRS-Werte am gleichen Probanden signifikant, sobald die Optodenposition am Kopf des Probanden von der frontalen Position um wenige Zentimeter in die frontolaterale Position verändert wird (Kishi et al., 2003). Das Verhältnis zwischen gemischtvenösem Blut und arteriellem Blut im untersuchten Hirnareal scheint nicht nur abhängig vom Individuum sondern auch von der Optodenposition am Kopf zu sein.

Zustände wie Hypoxie und Hyperkapnie führen zu einer Beeinflussung der cerebralen NIRS-Werte. Von Bickler et al. wurden unter isokapnischen Hypoxiebedingungen (SaO_2 70-100 %) für das INVOS 5100-Oximeter gezeigt, daß eine bis 3,75 % betragende Abweichung der durchschnittlichen, angezeigten cerebralen NIRS-Werte von der herstellerabhängigen ScO_2cal vorliegt. Im Bereich besonders niedriger cerebraler NIRS-Werte (30-50 %) oder besonders hoher cerebraler NIRS-Werte (70-90 %) war die Abweichung von der ScO_2cal besonders hoch (Bickler et al., 2013). Ursächlich dafür könnte ein Anstieg der arteriellen Fraktion des CBV sein, der unter isokapnischer Hypoxie und unter Hyperkapnie beschrieben ist (Ito et al., 2005). Hyperkapnie führt zu einer Zunahme des CBF, Hypokapnie zu einer Abnahme des CBF (Kety und Schmidt, 1948). Hyperkapnie induziert in PET-Untersuchungen eine Zunahme der arteriellen Fraktion des CBV durch cerebrale Vasodilatation (Ito et al., 2005). Bei Hyperkapnie oder Hypokapnie geben Hersteller verschiedener Oximeter eine gleichsinnige Änderung der cerebralen NIRS-Werte mit den paCO_2 -Werten an, zum Beispiel ein Anstieg der cerebralen NIRS-Werte um 1,7 % bei Anstieg des paCO_2 um 1 kPa (entspricht 7,5 mmHg) für das INVOS 5100-Oximeter (Sorensen et al., 2015). Verwendet man die kapilläre O_2 -Sättigung (ScapO_2) als Kalibrations- O_2 -Sättigung, so wird diese anhand der angezeigten ScO_2 -Werte vom INVOS 5100-Oximeter um ca. 5 % überschätzt, denn die mittlere Abweichung der angezeigten ScO_2 -Werte beträgt 5,5 % (SD 6,3 %) (Rasmussen et al., 2006). So sieht man an dieser Abweichung von 5,5 % mit noch höherer Standardabweichung die hohe Variabilität der Messwerte des INVOS 5100-Oximeters bei geringen Veränderungen physiologischer Einflussgrößen. Somit ist bei dem in der BonnCORE-Studie

verwendeten INVOS 5100-Oximeter, wie bei anderen Oximetern auch, schon allein aufgrund der Messtechnik eine nur eingeschränkte Messgenauigkeit zu erwarten, denn eine Kalibrierung ist wegen des fehlenden Goldstandards und wegen der in den Algorithmen eingeflossenen, vereinfachenden Annahmen problematisch. Der Einfluss einer eventuellen Hyperkapnie auf die cerebralen NIRS-Werte bei hyperkapnischen COPD Patienten in der BonnCORE-Studie ist als eher gering einzuschätzen; der Einfluss einer eventuellen Hypoxie wurde durch die Insufflation von 2lO₂/min per Nasensonde weitestgehend eliminiert.

Ein zentraler Limitationspunkt ist die hohe interindividuelle Variabilität der von NIRS-Oximetern erfassten cerebralen NIRS-Werte. In der Studie von Bickler et al. zur Erfassung der Leistungsfähigkeit von fünf NIRS-Oximetertypen konnte klar dargelegt werden, dass die cerebralen NIRS-Werte aller fünf Oximeter eine unterschiedliche, aber hohe Standardabweichung von 3,9 % bis 9,7 % aufwiesen, wobei für das INVOS 5100-Oximeter mit 9,7 % die höchste Streuung ermittelt wurde, die damit weit über der für Pulsoximeter erlaubten Streuung von ± 3 % lag (Bickler et al., 2013). Die Streuung der cerebralen NIRS-Werte in der BonnCORE-Studie lag mit 7,6 % unter Raumluftbedingungen und 7,2 % unter O₂-Zufuhr noch etwas tiefer.

Cerebrale NIRS-Werte sind patientenseitig abhängig vom Grad der Hautpigmentierung (Bickler et al., 2013), in geringem Masse vom Alter (Duncan et al., 1996, van der Zee et al., 1992), von der Dicke des Schädelknochens und von der Liquormenge (Yoshitani et al., 2007) und, wie auch in der BonnCORE-Studie gezeigt, vom Hämoglobinspiegel im Serum (Torella et al., 2002). Bickler et al. (2013) legte in seiner Studie für insgesamt fünf Oximetermodelle dar, dass die Abweichung der gemessenen cerebralen NIRS von der herstellerabhängigen ScO₂kal mit zunehmender Pigmentierung ansteigt, d.h. die cerebralen NIRS-Werte wurden bei schwarzer oder dunkler Hautfarbe falsch tief vom Oximeter angezeigt (Bickler et al., 2013). Wellenlängenspezifische Absorber, wie Melanin, führen zu Fehlmessungen bei NIRS-Oximetern, wie auch zuvor von Pulsoximetern berichtet (Zeballos und Weisman, 1991; Wahr et al., 1996)

Der Einfluss des Alters auf die cerebralen NIRS-Werte beruht auf der Altersabhängigkeit des DPF. Ältere Studien mit Messungen der cerebralen DPF an postmortem Neonaten ergaben bei 783 nm DPF Werte von 3,85 bis 4,38 und einer hohen Standardabweichung von 10-20 % (Wyatt et al., 1990; van der Zee et al., 1992). Neuere Messungen des ce-

rebralen DPF mit Breitband-Radiofrequenz modulierender Phasen-Shift-Spektroskopie an 280 Versuchspersonen im Alter zwischen einem Lebenstag und 50 Jahren ergaben einen geringfügigen Anstieg der DPF und damit der cerebralen NIRS-Werte mit dem Alter, z.B. für die NIR-Frequenz von 807nm: $DPF(807) = 4.99 + 0.067 \cdot \text{Alter} \cdot 0.814$. Ausserdem ist damit ersichtlich, dass der Einfluss des Alters auf die DPF mit zunehmendem Alter abnimmt (Duncan et al., 1996).

Die Dicke des Liquorsaums und die Dicke des Schädelknoches korrelieren signifikant mit den über ein INVOS 4100-Oximeters erhobenen cerebralen NIRS-Werten, wie Yoshitani et al. (2007) an 103 Patienten darlegten. Damit steigt die weiter unten erläuterte extrakranielle Kontamination an.

Mit einem niedrigen Hämoglobinwert im Serum des Patienten werden falsch niedrige cerebrale NIRS-Werte ermittelt (Torella et al., 2002), denn die optische Weglänge d von NIR-Licht steigt in vitro bei niedrigeren Hämoglobinwerten linear an (Lassnigg et al., 1999; Kurth et al., 1997). Auch in vivo gibt es eine signifikant negative Korrelation zwischen optischer Weglänge und dem Hämoglobinwert, was Yoshitani et al. an 103 wachen kardiochirurgischen und neurochirurgischen Patienten in liegender Position zeigen konnte (Yoshitani et al., 2007). Diese Korrelation konnte ich mit den Daten der Bonn-CORE-Studie bestätigen.

Eine weitere wichtige Limitation von Nahinfrarotspektrometern ist die sogenannte extrakranielle Kontamination, d.h. der Beitrag extrakraniellen Gewebes zu den vom Oximeter ermittelten ScO₂-Werten, da einige NIR-Licht-Anteile ausschliesslich extrakranielle Areale auf ihrem Weg von der Emittor-Optode zur Detektor-Optode durchqueren. Dazu gehören extrakranielles Subkutangewebe, Schädelknochen, die Dura mater und ein Liquorsaum zwischen Dura mater und Cortex. Um den Einfluss von extrakraniellm Gewebe auf die cerebralen NIRS-Werte weitgehend zu eliminieren, nutzt das INVOS 5100-Oximeter zwei Detektor-Optoden im Abstand von 3 cm und 4 cm zur Emittor-Optode, denn der Emittor-Detektor-Optoden-Abstand bestimmt wesentlich die Eindringtiefe des NIR-Lichts (Harris et al., 1994). Theoretisch soll der herstellerabhängige Subtraktionsalgorithmus mithilfe der unterschiedlichen NIR-Signale an beiden Detektor-Optoden die O₂-Sättigung von nahezu ausschliesslich intrakraniellm Gewebe bestimmen. Jedoch zeigten Davie und Grocott (2012) für drei NIRS-Oximeter, dass die angezeigten cerebralen NIRS-Werte trotz der optimierten Optoden-Abstände signifikant fallen, wenn die

extrakranielle Durchblutung durch ein abschnürendes Kopfband stark vermindert wird. Beim INVOS 5100-Oximeter fielen cerebrale NIRS-Werte um durchschnittlich 16,6 % (SD 9,6 %), beim FORESIGHT-Oximeter um 11,8 % (SD 5,3 %) und beim EQUANOX-Oximeter um 6,0 % (SD 6,0 %) (Davie und Grocott, 2012). Damit konnte die extrakranielle Kontamination erstmals gerätespezifisch quantifiziert und als nicht vernachlässigbar aufgezeigt werden.

In der BonnCORE-Studie wurde die Fixierung der Optoden am Kopf der Patienten durch verschiedene Mitarbeiter vorgenommen, so dass unterschiedliche Messwerte allein durch die unterschiedliche Handhabung und Positionierung der Optoden möglich sein können. Bei nicht ausreichender Haftung der Klebeoptoden kann durch Verwendung eines elastischen Bandes die extratemporale Kontamination beeinflusst worden sein, was zu falsch tiefen Werten führte.

Zusammenfassend kann man sagen, dass es eine Vielzahl von Einflussfaktoren auf die cerebralen NIRS-Werte gibt, und dass die Messgenauigkeit aufgrund vereinfachender Annahmen weiteren Limitationen unterliegt. Dies führt zu grossen interindividuellen Differenzen der Messwerte, was als hauptsächlicher Limitationspunkt der gängigen cerebralen Nahinfrarotspektroskopie angesehen werden kann. Aus diesem Grund ist es schwierig, cerebrale NIRS-Werte zu definieren, die eine gefährliche, therapiebedürftige Untergrenze markieren.

6. Zusammenfassung

Die präoperative Evaluierung von Patienten mit schwerer und schwerster Allgemeinerkrankung, nach der American Society of Anesthesiologists (ASA) den Risikogruppen ASA III und ASA IV zugeordnet, ist schwierig und zugleich sehr wichtig, denn diese Patientengruppen haben eine hohe perioperative Morbidität und Mortalität. Präoperative cerebrale Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) erbringt bei kardiochirurgischen ASA III- und ASA IV-Patienten outcomerelevante Informationen.

An 130 nicht-kardiochirurgischen ASA III- und ASA IV-Patienten erfassten wir in einer prospektiven, kontrollierten, klinischen und monozentrischen Studie, der Bonn Cerebral Oxygenation Risk Evaluation (BonnCORE-Studie), präoperativ mit NIRS die cerebrale Gewebeoxygenierung (cerebrale NIRS-Werte) und untersuchten deren Outcomerelevanz. Die BonnCORE-Studie zeigte, dass präoperativ erhobene cerebrale NIRS-Werte bei wachen nicht-kardiochirurgischen Patienten unter Raumluftbedingungen und mit Sauerstoffzufuhr keine Korrelation mit der 30-Tage Mortalität, den Endpunkten der postoperativen Morbidität, dem Vorerkrankungsprofil der Patienten, der funktionellen Belastbarkeit oder dem revised Cardiac Risk Index haben. Hingegen weisen sie eine signifikante Korrelation mit der Vorerkrankung insulinpflichtiger Diabetes mellitus auf, als Hinweis auf eine diabetesbedingte Vasomotorikstörung mit veränderten cerebralen Perfusionsverhältnissen.

Anhand der Ergebnisse der BonnCORE-Studie wird vor allem deutlich, dass bei einer nicht-kardiochirurgischen Kohorte die interindividuelle Variabilität der cerebralen NIRS-Werte sehr hoch ist, beruhend auf einer Vielzahl von individuellen Einflussfaktoren. Die signifikante Abhängigkeit der cerebralen NIRS-Werte vom Hämoglobinspiegel und der Körperposition des Patienten wird durch die Studienergebnisse eindrucksvoll belegt.

Insgesamt gesehen und aufgrund der Limitationen ist die cerebrale Nahinfrarotspektroskopie somit nicht zur präoperativen Risikoevaluation bei nicht-kardiochirurgischen Patienten geeignet.

7. Literaturverzeichnis

Aguirre J, Borgeat A, Trachsel T, Cobo Del Prado I, De Andres J, Buhler P. Cerebral oxygenation in patients undergoing shoulder surgery in beach chair position: comparing general to regional anesthesia and the impact on neurobehavioral outcome. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2014; 61: 64-72

Alperin N, Hushek SG, Lee SH, Sivaramakrishnan A, Lichtor T. MRI study of cerebral blood flow and CSF flow dynamics in an upright posture: the effect of posture on the intracranial compliance and pressure. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 95: 177-181

American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963; 2: 281-284

Baele PL, McMichan JC, Marsh HM, Sill JC, Southorn PA. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Anesth Analg* 1982; 61: 513-517

Beer A. Bestimmung der Absorption des rothen Lichts in farbigen Flüssigkeiten. *Annalen der Physik und Chemie* 1852; 86: 78-88

Beese U, Langer H, Lang W, Dinkel M. Comparison of near-infrared spectroscopy and somatosensory evoked potentials for the detection of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Stroke* 1998; 29: 2032-2037

Bhutta AT, Ford JW, Parker JG, Prodhan P, Fontenot EE, Seib PM, Stroope BI, Frazier EA, Schmitz ML, Drummond-Webb JJ, Morrow WR. Noninvasive cerebral oximeter as a surrogate for mixed venous saturation in children. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 34-41

Biccard BM. Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: implications for the pre-operative assessment of functional capacity. *Anaesthesia* 2005; 60: 588-593

Bickler PE, Feiner JR, Rollins MD. Factors affecting the performance of 5 cerebral oximeters during hypoxia in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2013; 117: 813-823

Boersma E, Kertai MD, Schouten O, Bax JJ, Noordzij P, Steyerberg EW, Schinkel AF, van Santen M, Simoons ML, Thomson IR, Klein J, van Urk H, Poldermans D. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *Am J Med* 2005; 118: 1134-1141

Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Valles J, Castillo J, Sabate S, Mazo V, Briones Z, Sanchis J. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010; 113: 1338-1350

Chacko KA. AHA Medical/Scientific Statement: 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1995; 92: 2003-2005

Choi BR, Kim JS, Yang YJ, Park KM, Lee CW, Kim YH, Hong MK, Song JK, Park SW, Park SJ, Kim JJ. Factors associated with decreased cerebral blood flow in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1365-1369

Closhen D, Berres M, Werner C, Engelhard K, Schramm P. Influence of beach chair position on cerebral oxygen saturation: a comparison of INVOS and FORE-SIGHT cerebral oximeter. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013; 25: 414-419

Davie SN, Grocott HP. Impact of extracranial contamination on regional cerebral oxygen saturation: a comparison of three cerebral oximetry technologies. *Anesthesiology* 2012; 116: 834-840

de Tournay-Jette E, Dupuis G, Bherer L, Deschamps A, Cartier R, Denault A. The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25: 95-104

Delpy DT, Arridge SR, Cope M, Edwards D, Reynolds EO, Richardson CE, Wray S, Wyatt J, van der Zee P. Quantitation of pathlength in optical spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* 1989; 248: 41-46

Denault A, Deschamps A, Murkin JM. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 11: 274-281

Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Malaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839-1847

Drabkin DL, Austin JH. Spectrophotometric studies V. Technique for analysis of undiluted blood and concentrated hemoglobin solutions. *J Biol Chem* 1945; 157: 69-83

Drummond JC. The lower limit of autoregulation: time to revise our thinking? *Anesthesiology* 1997; 86: 1431-1433

Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Fallon P, Tyszczuk L, Cope M, Delpy DT. Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 1996; 39: 889-894

Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, Fleisher LA, Froehlich JB, Gusberg RJ, Leppo JA, Ryan T, Schlant RC, Winters WL, Jr., Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC, Jr. ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery--Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth Analg* 2002; 94: 1052-1064

Edmonds HL, Jr. Protective effect of neuromonitoring during cardiac surgery. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1053: 12-19

Edmonds HL, Jr., Ganzel BL, Austin EH, 3rd. Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 8: 147-166

Farrow SC, Fowkes FG, Lunn JN, Robertson IB, Samuel P. Epidemiology in anaesthesia. II: Factors affecting mortality in hospital. *Br J Anaesth* 1982; 54: 811-817

Feigal DW, Blaisdell FW. The estimation of surgical risk. *Med Clin North Am* 1979; 63: 1131-1143

Ferguson TB, Jr., Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL. A decade of change--risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 480-489; discussion 489-490

Fleg JL, Pina IL, Balady GJ, Chaitman BR, Fletcher B, Lavie C, Limacher MC, Stein RA, Williams M, Bazzarre T. Assessment of functional capacity in clinical and research applications: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 1591-1597

Fleischmann KE, Goldman L, Young B, Lee TH. Association between cardiac and non-cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: outcomes and effects on length of stay. *Am J Med* 2003; 115: 515-520

Ford MK, Beattie WS, Wijeyesundera DN. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann Intern Med* 2010; 152: 26-35

Fortune PM, Wagstaff M, Petros AJ. Cerebro-splanchnic oxygenation ratio (CSOR) using near infrared spectroscopy may be able to predict splanchnic ischaemia in neonates. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1401-1407

Friedell ML, Clark JM, Graham DA, Isley MR, Zhang XF. Cerebral oximetry does not correlate with electroencephalography and somatosensory evoked potentials in determining the need for shunting during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2008; 48: 601-606

Fuchs G, Schwarz G, Kulier A, Litscher G. The influence of positioning on spectroscopic measurements of brain oxygenation. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000; 12: 75-80

Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1025-1032

Girish M, Trayner E, Jr., Dammann O, Pinto-Plata V, Celli B. Symptom-limited stair climbing as a predictor of postoperative cardiopulmonary complications after high-risk surgery. *Chest* 2001; 120: 1147-1151

Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, Osler TM, Mukamel DB, Qian F, Dick AW. The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Ann Surg* 2012; 255: 696-702

Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, Burke DS, O'Malley TA, Goroll AH, Caplan CH, Nolan J, Carabello B, Slater EE. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977; 297: 845-850

Goldman S, Sutter F, Ferdinand F, Trace C. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *Heart Surg Forum* 2004; 7: E376-381

Harris DN, Cowans FM, Wertheim DA. NIRS in the temporal region - strong influence of external carotid artery. *Adv Exp Med Biol* 1994a; 345: 825-828

Harris DN, Cowans FM, Wertheim DA, Hamid S. NIRS in adults - effects of increasing optode separation. *Adv Exp Med Biol* 1994b; 345: 837-840

Hayashida M, Kin N, Tomioka T, Orii R, Sekiyama H, Usui H, Chinzei M, Hanaoka K. Cerebral ischaemia during cardiac surgery in children detected by combined monitoring of BIS and near-infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 2004; 92: 662-669

Henson LC, Calalang C, Temp JA, Ward DS. Accuracy of a cerebral oximeter in healthy volunteers under conditions of isocapnic hypoxia. *Anesthesiology* 1998; 88: 58-65

Heringlake M, Garbers C, Kabler JH, Anderson I, Heinze H, Schon J, Berger KU, Dibbelt L, Sievers HH, Hanke T. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2011; 114: 58-69

Hoffman GM, Stuth EA, Jaquiss RD, Vanderwal PL, Staudt SR, Troshynski TJ, Ghannayem NS, Tweddell JS. Changes in cerebral and somatic oxygenation during stage 1 palliation of hypoplastic left heart syndrome using continuous regional cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 223-233

Ito H, Ibaraki M, Kanno I, Fukuda H, Miura S. Changes in the arterial fraction of human cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25: 852-857

Ito H, Kanno I, Iida H, Hatazawa J, Shimosegawa E, Tamura H, Okudera T. Arterial fraction of cerebral blood volume in humans measured by positron emission tomography. *Ann Nucl Med* 2001a; 15: 111-116

Jeong H, Lee SH, Jang EA, Chung SS, Lee J, Yoo KY. Haemodynamics and cerebral oxygenation during arthroscopic shoulder surgery in beach chair position under general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 872-879

Joebsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977; 198: 1264-1267

Joebsis-VanderVliet FF, Piantadosi CA, Sylvia AL, Lucas SK, Keizer HH. Near-infrared monitoring of cerebral oxygen sufficiency. I. Spectra of cytochrome c oxidase. *Neurol Res* 1988; 10: 7-17

Joshi B, Ono M, Brown C, Brady K, Easley RB, Yenokyan G, Gottesman RF, Hogue CW. Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2012; 114: 503-510

Kety SS, Schmidt CF. THE NITROUS OXIDE METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN MAN: THEORY, PROCEDURE AND NORMAL VALUES. *J Clin Invest* 1948; 27: 476-483

Kim MB, Ward DS, Cartwright CR, Kolano J, Chlebowski S, Henson LC. Estimation of jugular venous O₂ saturation from cerebral oximetry or arterial O₂ saturation during isocapnic hypoxia. *J Clin Monit Comput* 2000; 16: 191-199

Kim YS, Immink RV, Stok WJ, Karemaker JM, Secher NH, van Lieshout JJ. Dynamic cerebral autoregulatory capacity is affected early in Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2008; 115: 255-262

Kishi K, Kawaguchi M, Yoshitani K, Nagahata T, Furuya H. Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 near-infrared spectrophotometers. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; 15: 302-306

Koike A, Nagayama O, Hoshimoto-Iwamoto M, Suzuki T, Tajima A, Uejima T, Aizawa T. Clinical significance of cerebral oxygenation during exercise in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2008; 72: 1852-1858

Kontos HA. Regulation of the cerebral circulation. *Annu Rev Physiol* 1981; 43: 397-407

Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoeft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Luscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35: 2383-2431

Kurth CD, Steven JM, Benaron D, Chance B. Near-infrared monitoring of the cerebral circulation. *J Clin Monit* 1993; 9: 163-170

Kurth CD, Uher B. Cerebral hemoglobin and optical pathlength influence near-infrared spectroscopy measurement of cerebral oxygen saturation. *Anesth Analg* 1997; 84: 1297-1305

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39 e14

Larsen FS, Olsen KS, Hansen BA, Paulson OB, Knudsen GM. Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke* 1994; 25: 1985-1988

Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959; 39: 183-238

Lassnigg A, Hiesmayr M, Keznickl P, Mullner T, Ehrlich M, Grubhofer G. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass measured by near-infrared spectroscopy: effects of hemodilution, temperature, and flow. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13: 544-548

Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major non-cardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-1049

Lu H, Werner C, Engelhard K, Scholz M, Kochs E. The effects of sevoflurane on cerebral blood flow autoregulation in rats. *Anesth Analg* 1998; 87: 854-858

Madsen PL, Nielsen HB, Christiansen P. Well-being and cerebral oxygen saturation during acute heart failure in humans. *Clin Physiol* 2000; 20: 158-164

Mayhan WG. Impairment of endothelium-dependent dilatation of cerebral arterioles during diabetes mellitus. *Am J Physiol* 1989; 256: H621-625

Mayhan WG, Trauernicht AK, Irvine SD. Insulin reverses impaired acetylcholine-induced dilatation of the rat basilar artery during diabetes mellitus. *Brain Res* 2001; 893: 195-201

- McCall ML. Cerebral circulation and metabolism in toxemia of pregnancy; observations on the effects of veratrum viride and apresoline (1-hydrazinophthalazine). *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66: 1015-1030
- McCormick PW, Stewart M, Goetting MG, Dujovny M, Lewis G, Ausman JI. Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics. *Crit Care Med* 1991; 19: 89-97
- McCormick PW, Stewart M, Lewis G. Intracerebral penetration of infrared light. *J Neurosurg* 1992; 76: 315-318
- Mchedlishvili GI. *Arterial Behaviour and Blood Circulation in the Brain*. New York: Plenum Press; 1986. 56-57.
- Mellander S, Johansson B. Control of resistance, exchange, and capacitance functions in the peripheral circulation. *Pharmacol Rev* 1968; 20: 117-196
- Meng L, Cannesson M, Alexander BS, Yu Z, Kain ZN, Cerussi AE, Tromberg BJ, Mantulin WW. Effect of phenylephrine and ephedrine bolus treatment on cerebral oxygenation in anaesthetized patients. *Br J Anaesth* 2011; 107: 209-217
- Menke H, John KD, Klein A, Lorenz W, Junginger Th. . Präoperative Risikoeinschätzung mit der ASA-Klassifikation. Eine prospektive Untersuchung zu Morbidität und Letalität in verschiedenen ASA-Klassen bei 2937 Patienten mit allgemeinchirurgischen Operationen. *Chirurg* 1992; 63: 1029-1034
- Miller MJ. Tissue oxygenation in clinical medicine: an historical review. *Anesth Analg* 1982; 61: 527-535
- Mitnacht AJ. Near infrared spectroscopy in children at high risk of low perfusion. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 342-347
- Moerman AT, De Hert SG, Jacobs TF, De Wilde LF, Wouters PF. Cerebral oxygen desaturation during beach chair position. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29: 82-87
- Moyer JH, Morris G. Cerebral hemodynamics during controlled hypotension induced by the continuous infusion of ganglionic blocking agents (hexamethonium, pendiomide and arfonad). *J Clin Invest* 1954; 33: 1081-1088

Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, Cleland A, Schaefer B, Irwin B, Fox S. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg* 2007; 104: 51-58

Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 2009; 103 Suppl 1: i3-13

Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Vaughn J, Nisman M. Cerebral oxygen desaturation events assessed by near-infrared spectroscopy during shoulder arthroscopy in the beach chair and lateral decubitus positions. *Anesth Analg* 2010; 111: 496-505

Nagdyman N, Fleck T, Barth S, Abdul-Khaliq H, Stiller B, Ewert P, Huebler M, Kuppe H, Lange PE. Relation of cerebral tissue oxygenation index to central venous oxygen saturation in children. *Intensive Care Med* 2004; 30: 468-471

Naughton C, Feneck RO. The impact of age on 6-month survival in patients with cardiovascular risk factors undergoing elective non-cardiac surgery. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 768-776

Nazir FS, Alem M, Small M, Connell JM, Lees KR, Walters MR, Cleland SJ. Blunted response to systemic nitric oxide synthase inhibition in the cerebral circulation of patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 398-402

Nollert G, Jonas RA, Reichart B. Optimizing cerebral oxygenation during cardiac surgery: a review of experimental and clinical investigations with near infrared spectrophotometry. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48: 247-253

Nossal R, Bonner RF, Weiss GH. Influence of path length on remote optical sensing of properties of biological tissue. *Appl Opt* 1989; 28: 2238-2244

Olsen KS, Svendsen LB, Larsen FS. Validation of transcranial near-infrared spectroscopy for evaluation of cerebral blood flow autoregulation. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996; 8: 280-285

Olsen KS, Svendsen LB, Larsen FS, Paulson OB. Effect of labetalol on cerebral blood flow, oxygen metabolism and autoregulation in healthy humans. *Br J Anaesth* 1995; 75: 51-54

Orihashi K, Sueda T, Okada K, Imai K. Near-infrared spectroscopy for monitoring cerebral ischemia during selective cerebral perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 907-911

Paarmann H, Heringlake M, Heinze H, Hanke T, Sier H, Karsten J, Schon J. Non-invasive cerebral oxygenation reflects mixed venous oxygen saturation during the varying haemodynamic conditions in patients undergoing transapical transcatheter aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14: 268-272

Paquet C, Deschamps A, Denault AY, Couture P, Carrier M, Babin D, Levesque S, Piquette D, Lambert J, Tardif JC. Baseline regional cerebral oxygen saturation correlates with left ventricular systolic and diastolic function. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 840-846

Pedersen T, Eliassen K, Ravnborg M, Viby-Mogensen J, Qvist J, Johansen SH, Henriksen E. Risk factors, complications and outcome in anaesthesia. A pilot study. *Eur J Anaesthesiol* 1986; 3: 225-239

Pennekamp CW, Bots ML, Kappelle LJ, Moll FL, de Borst GJ. The value of near-infrared spectroscopy measured cerebral oximetry during carotid endarterectomy in perioperative stroke prevention. A review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38: 539-545

Petros AJ, Heys R, Tasker RC, Fortune PM, Roberts I, Kiely E. Near infrared spectroscopy can detect changes in splanchnic oxygen delivery in neonates during apnoeic episodes. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 173-174

Phelps HM, Mahle WT, Kim D, Simsic JM, Kirshbom PM, Kanter KR, Maher KO. Post-operative cerebral oxygenation in hypoplastic left heart syndrome after the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1490-1494

Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenek B, Hennerici MG, Iung B, Kelm M, Kjeldsen KP, Kristensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe F, Pierard L, Ponikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den Berghe G, Vermassen F, Hoeks SE, Vanhorebeek I, Vahanian A, Auricchio A, Bax JJ, Ceconi C, Dean V, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 92-137

Pollard V, Prough DS, DeMelo AE, Deyo DJ, Uchida T, Stoddart HF. Validation in volunteers of a near-infrared spectroscope for monitoring brain oxygenation in vivo. *Anesth Analg* 1996a; 82: 269-277

Pollard V, Prough DS, DeMelo AE, Deyo DJ, Uchida T, Widman R. The influence of carbon dioxide and body position on near-infrared spectroscopic assessment of cerebral hemoglobin oxygen saturation. *Anesth Analg* 1996b; 82: 278-287

Rasmussen P, Dawson EA, Nybo L, van Lieshout JJ, Secher NH, Gjedde A. Capillary-oxygenation-level-dependent near-infrared spectrometry in frontal lobe of humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27: 1082-1093

Reilly DF, McNeely MJ, Doerner D, Greenberg DL, Staiger TO, Geist MJ, Vedovatti PA, Coffey JE, Mora MW, Johnson TR, Guray ED, Van Norman GA, Fihn SD. Self-reported exercise tolerance and the risk of serious perioperative complications. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2185-2192

Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L, Cain SM. Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest* 1989; 95: 1216-1221

Rifai L, Winters J, Friedman E, Silver MA. Initial description of cerebral oximetry measurement in heart failure patients. *Congest Heart Fail* 2012; 18: 85-90

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377

Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003; 24: 881-882

Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 816-822; discussion 822-813

Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 1941; 2: 281-284

Schoen J, Heringlake M, Berger K, Volker Groesdonk H, Sedemund-Adib B, Paarmann H. Relationship between mixed venous oxygen saturation and regional cerebral oxygenation in awake, spontaneously breathing cardiac surgery patients. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77: 952-958

Skhirtladze K, Birkenberg B, Mora B, Moritz A, Ince I, Ankersmit HJ, Steinlechner B, Dworschak M. Cerebral desaturation during cardiac arrest: its relation to arrest duration and left ventricular pump function. *Crit Care Med* 2009; 37: 471-475

Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM, 3rd, Rodriguez AL, Magovern CJ, Zaubler T, Freundlich K, Parr GV. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 36-44; discussion 44-35

Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006; 144: 581-595

Smith JJ, Porth CM, Erickson M. Hemodynamic response to the upright posture. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 375-386

Sorensen H. Near infrared spectroscopy evaluated cerebral oxygenation during anesthesia. *Dan Med J* 2016; 63: 1-14

Strandgaard S. Autoregulation of cerebral circulation in hypertension. *Acta Neurol Scand Suppl* 1978; 66: 1-82

Strebel S, Lam AM, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83: 66-76

Suzuki S, Takasaki S, Ozaki T, Kobayashi Y, editors. Tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy, *Proc. SPIE, Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue III* 1999

Swaasand LO. Light distribution in tissues during photoradiation therapy. University of Southern California Institute for Physics and Imaging Science, Report MISG 1981; 900-902

The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass.: Little, Brown & Co; 1994. p. 253-256

Torella F, Haynes SL, McCollum CN. Cerebral and peripheral near-infrared spectroscopy: an alternative transfusion trigger? *Vox Sang* 2002; 83: 254-257

Tortoriello TA, Stayer SA, Mott AR, McKenzie ED, Fraser CD, Andropoulos DB, Chang AC. A noninvasive estimation of mixed venous oxygen saturation using near-infrared spectroscopy by cerebral oximetry in pediatric cardiac surgery patients. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 495-503

Vacanti CJ, VanHouten RJ, Hill RC. A statistical analysis of the relationship of physical status to postoperative mortality in 68,388 cases. *Anesth Analg* 1970; 49: 564-566

van der Zee P, Cope M, Arridge SR, Essenpreis M, Potter LA, Edwards AD, Wyatt JS, McCormick DC, Roth SC, Reynolds EO, et al. Experimentally measured optical path-lengths for the adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant as a function of inter optode spacing. *Adv Exp Med Biol* 1992; 316: 143-153

Wahr JA, Tremper KK, Samra S, Delpy DT. Near-infrared spectroscopy: theory and applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 406-418

Watzman HM, Kurth CD, Montenegro LM, Rome J, Steven JM, Nicolson SC. Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology* 2000; 93: 947-953

Weiss M, Dullenkopf A, Kolarova A, Schulz G, Frey B, Baenziger O. Near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation reading in neonates and infants is associated with central venous oxygen saturation. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 102-109

Weiss M, Schulz G, Fasnacht M, Balmer C, Fischer JE, Gerber AC, Bucher HU, Baenziger O. Transcutaneously measured near-infrared spectroscopic liver tissue oxygenation does not correlate with hepatic venous oxygenation in children. *Can J Anaesth* 2002; 49: 824-829

Wiklund RA, Stein HD, Rosenbaum SH. Activities of daily living and cardiovascular complications following elective, noncardiac surgery. *Yale J Biol Med* 2001; 74: 75-87

Wolters U, Wolf T, Stutzer H, Schroder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth* 1996; 77: 217-222

Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, van der Zee P, Arridge S, Edwards AD, Reynolds EO. Measurement of optical path length for cerebral near-infrared spectroscopy in newborn infants. *Dev Neurosci* 1990; 12: 140-144

Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, Wray S, Reynolds EO. Quantification of cerebral oxygenation and haemodynamics in sick newborn infants by near infrared spectrophotometry. *Lancet* 1986; 2: 1063-1066

Yao FS, Tseng CC, Ho CY, Levin SK, Illner P. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 552-558

Yoshitani K, Kawaguchi M, Iwata M, Sasaoka N, Inoue S, Kurumatani N, Furuya H. Comparison of changes in jugular venous bulb oxygen saturation and cerebral oxygen saturation during variations of haemoglobin concentration under propofol and sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005; 94: 341-346

Yoshitani K, Kawaguchi M, Miura N, Okuno T, Kanoda T, Ohnishi Y, Kuro M. Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements. *Anesthesiology* 2007; 106: 458-462

Yoshitani K, Kawaguchi M, Okuno T, Kanoda T, Ohnishi Y, Kuro M, Nishizawa M. Measurements of optical pathlength using phase-resolved spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2007; 104: 341-346

Zeballos RJ, Weisman IM. Reliability of noninvasive oximetry in black subjects during exercise and hypoxia. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1240-1244

Zulueta JL, Vida VL, Perisinotto E, Pittarello D, Stellin G. Role of intraoperative regional oxygen saturation using near infrared spectroscopy in the prediction of low output syndrome after pediatric heart surgery. *J Card Surg* 2013; 28: 446-452

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Algorithmus zur Verbesserung des globalen O ₂ -Angebots
Abbildung 2:	INVOS 5100-Nahinfrarotspektrometer mit Optoden
Abbildung 3a:	Plazierung der cerebralen NIRS-Optoden
Abbildung 3b:	Anordnung der Emittoroptode und der beiden Detektoroptoden
Abbildung 4:	Anzahl der ausgewerteten Patienten und Anzahl der Dropouts für NIRS-Werte und SpO ₂ -Werte in sitzender Position und in liegender Position
Abbildung 5:	Anzahl der ausgewerteten Patienten und Anzahl der Dropouts für NIRS-Werten und verschiedene Parameter (NYHA-Stadium, MET-Einstufung, rCRI-Score, Vorerkrankungen, 30-Tage-Mortalität, Endpunkte der postoperativen Morbidität)
Abbildung 6:	Verteilung der Operationsregionen
Abbildung 7a:	Verteilung der cerebralen NIRS-Werte in sitzender Position unter Raumlufbedingungen
Abbildung 7b:	Verteilung der cerebralen NIRS-Werte in sitzender Position mit O ₂ -Zufuhr
Abbildung 8a:	Säulendiagramme für SpO ₂ -Werte und cerebrale NIRS-Werte unter Raumluf bei Positionswechsel von sitzend nach liegend
Abbildung 8b:	Säulendiagramme für SpO ₂ -Werte und cerebrale NIRS-Werte mit O ₂ -Zufuhr bei Positionswechsel von sitzend nach liegend
Abbildung 9:	Cerebrale NIRS-Werte unter Raumlufbedingungen (blau) und mit O ₂ -Zufuhr (grün) von Patienten mit den NYHA Stadien I bis IV
Abbildung 10:	Cerebrale NIRS-Werte unter Raumlufbedingungen (blau) und mit O ₂ -Zufuhr (grün) von Patienten mit unterschiedlichen MET-Einstufungen(1: < 1 MET; 2: 1-4 MET; 3: > 4 – 10 MET; 4: > 10 MET)
Abbildung 11:	Cerebrale NIRS-Werte unter Raumlufbedingungen (blau) und mit O ₂ -Zufuhr (grün) von Patienten mit unterschiedlichen Indexwerten des revised Cardiac Risk Index (rCRI)
Abbildung 12:	Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluf (blau) und mit O ₂ -Zufuhr (grün) von Patienten ohne und mit koronarer Herzerkrankung

- Abbildung 13: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluft (blau) und mit O₂-Zufuhr (grün) von Patienten ohne und mit Herzinsuffizienz
- Abbildung 14: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluft (blau) und mit O₂-Zufuhr (grün) von Patienten ohne und mit arterieller Hypertonie
- Abbildung 15: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluft (blau) und mit O₂-Zufuhr (grün) von Patienten ohne und mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit
- Abbildung 16: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluft (blau) und mit O₂-Zufuhr (grün) von Patienten ohne und mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- Abbildung 17: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluft (blau) und mit O₂-Zufuhr (grün) von Patienten ohne und mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus
- Abbildung 18: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluft (blau) und mit O₂-Zufuhr (grün) von Patienten ohne und mit Niereninsuffizienz
- Abbildung 19: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluft (blau) und mit O₂-Zufuhr (grün) von Patienten ohne und mit Leberinsuffizienz
- Abbildung 20: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluft (blau) und mit O₂-Zufuhr (grün) von Patienten ohne und mit Z.n. Venenthrombose / Lungenembolie
- Abbildung 21: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluft (blau) und mit O₂-Zufuhr (grün) der 30 Tage überlebenden Patientengruppe (kein Exitus in 30 Tagen) und der Patientengruppe, die innerhalb von 30 Tagen verstarb (Exitus in 30 Tagen)
- Abbildung 22: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluft (blau) und mit O₂-Zufuhr (grün) der Patienten mit und ohne postoperative Aufnahme auf die Intensivstation
- Abbildung 23: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluft (blau) und mit O₂-Zufuhr (grün) der Patienten mit und ohne postoperativen Myokardinfarkt
- Abbildung 24: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluft (blau) und mit O₂-Zufuhr (grün) der Patienten mit und ohne postoperative akute respiratorische Insuffizienz

- Abbildung 25: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluft (blau) und mit O₂-Zufuhr (grün) der Patienten mit und ohne postoperatives akutes Nierenversagen
- Abbildung 26: Cerebrale NIRS-Werte unter Raumluft (blau) und mit O₂-Zufuhr (grün) der Patienten mit und ohne postoperative Sepsis
- Abbildung 27: Cerebrale NIRS-Werte im Sitzen unter Raumluftbedingungen in Abhängigkeit von der Verweildauer auf der Intensivstation
- Abbildung 28: Cerebrale NIRS-Werte im Sitzen mit O₂-Zufuhr in Abhängigkeit von der Verweildauer auf der Intensivstation
- Abbildung 29: Scatterplot-Darstellung der cerebralen NIRS-Werte im Sitzen unter Raumluftbedingungen in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer
- Abbildung 30: Scatterplot-Darstellung der cerebralen NIRS-Werte im Sitzen mit O₂-Zufuhr in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer
- Abbildung 31: Scatterplot-Darstellung der cerebralen NIRS-Werte im Sitzen unter Raumluftbedingungen in Abhängigkeit vom Hämoglobingehalt im Serum
- Abbildung 32: Scatterplot-Darstellung der cerebralen NIRS-Werte im Sitzen mit O₂-Zufuhr in Abhängigkeit vom Hämoglobingehalt im Serum

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verteilung der Patienten auf die Scores NYHA, MET und rCRI
Tabelle 2:	Verteilung der Vorerkrankungen unter den Patienten
Tabelle 3:	Endpunkte der postoperativen Mortalität und Morbidität
Tabelle 4:	Test auf Normalverteilung in der Gesamtkohorte
Tabelle 5:	Cerebrale NIRS-Werte und SpO ₂ -Werte in sitzender Position
Tabelle 6:	Statistische Daten für cerebrale NIRS-Werte und SpO ₂ -Werte in sitzender Position und in liegender Position
Tabelle 7:	Statistische Daten für cerebrale NIRS-Werte und verschiedene NYHA-Klassen, MET-Einstufungen und rCRI-Scores
Tabelle 8a:	Statistische Daten für cerebrale NIRS-Werte und verschiedene Vorerkrankungen
Tabelle 8b:	Statistik für cerebrale NIRS-Werte und verschiedene Vorerkrankungen
Tabelle 9:	Statistische Daten für cerebrale NIRS-Werte in Abhängigkeit von der 30-Tage-Mortalität und Endpunkten der postoperativen Morbidität

10. Danksagung

Ich danke ausdrücklich und von Herzen

meinem Betreuer Dr. med. Torsten Bähler für die exzellente fachliche Betreuung und sehr hilfreichen Anregungen,

meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Richard Ellerkmann für den stetigen Ansporn und die fachliche Expertise,

Herrn Prof. Dr. med. Hoeft für die interessante Fragestellung im Bereich der klinischen Anästhesie,

den Kollegen der Studienambulanz für die tatkräftige Unterstützung bei der Erhebung der Daten

und ganz besonders meiner Ehefrau Dr.med. Ina Perlewitz und meinen beiden Kindern Liana und Tim für die organisatorische Unterstützung und die humorvolle Nachsicht

bei der Erstellung dieser Dissertation.